UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE

ZUCKERBILDUNG IN DER LEBER

UND DEN EINFLUSS

DES

NERVENSYSTEMS

AUF DIE

ERZEUGUNG DES DIABETES

VON

J. M. SCHIFF

AUS FRANKFURT A. M., PROFESSOR IN BERN.

WÜRZBURG.

VERLAG DER STAHEL'SCHEN BUCH- UND KUNSTHANDLUNG.

1859.

Druck von F. E. Thein in Würzburg.

Die nachfolgende Abhandlung wurde im Sommer 1857 bei der königlichen Akademie der Wissenschaften in Kopenhagen als Versuch der Beantwortung einer von ihr gestellten Preisfrage eingereicht[1]). Ich glaubte es der genannten gelehrten Gesellschaft schuldig zu sein, den Text meiner Arbeit, mit Ausnahme weniger und höchst unbedeutender Redaktionsveränderungen, genau so abdrucken zu lassen, wie ihr

---

[1]) Ich ergreife diese Gelegenheit, um der königlichen Gesellschaft, und insbesondere deren Kommissionsmitgliedern, den Herren *Hannover*, *Eschricht* und *Scharling* meinen herzlichsten Dank für die ermunternde Anerkennung auszusprechen, die sie meiner Arbeit durch Ertheilung eines Preises gewährt haben. Eine solche Ermunterung thut uns wirklich manchmal noth zu einer Zeit, wo, wenigstens in unserem Vaterlande, ein verrottetes Cliquenwesen und bombastische Phrasenmacherei den Thron der Wissenschaft ursurpirt haben. Aber schon wird es besser. Schon senken einige der Götter des Tages die allzusehr umräucherten Köpfe, und aus dem mit leichter Mühe erschlichenen Lorbeerkranz fällt ein Blatt verwelkt nach dem andern zu Boden. Je eifriger die Aerzte bestrebt sein werden, das seit zwei Jahrzehnten bearbeitete Programm einer physiologischen Medizin zu verwirklichen, um so mehr vermissen sie die solide Grundlage einer *medizinischen Physiologie*. Einer Physiologie, die zuerst festzustellen sucht, *was* die einzelnen Organe leisten, ehe sie sich über das *Wie* und *Warum* in schwankende Spekulationen verliert, die durch das täuschende Gewand einer scheinbar exakten Forschungsmethode nur um so gefährlicher werden. Eine solche Physiologie kennt nur *ein* Hülfsmittel, den durch die Anatomie und die pathologische Beobachtung geleiteten *Versuch* am lebenden Thiere, und *ihr* gehört die nächste Zukunft an.

derselbe damals übergeben wurde. Die Arbeiten der letzten 1½ bis 2 Jahre konnten daher, soweit es nöthig erschien, nur in beigefügten Anmerkungen berücksichtigt werden, die stets durch das Wort „*Zusatz*“ vom alten Texte und seinen Noten unterschieden worden sind. Auch diese „Zusätze“ beziehen sich weniger auf die seitdem durch unzählige Artikel und Artikelchen massenhaft angeschwollene immer noch in stetem Flusse sich mehrende Literatur der thierischen Zuckerbildung, als auf die Resultate eigener seitdem angestellter Forschungen, die erst nach einer Reihe von Jahren zu vorläufigem Abschluss gelangen können.

Unter den Arbeiten, die in neuerer Zeit gegen die *Bernard*'sche Auffassung der Zuckerbildung erschienen sind, schien mir nur eine einzige von *Figuier* einer speziellen Widerlegung würdig, in welcher dieser, persönlich von mir hochgeachtete, Chemiker die nach dem Tode noch fortdauernde Vermehrung des Zuckers in der normalen sich selbst überlassenen Leber läugnet.

Gar manche Eigenthümlichkeiten in der Form der folgenden Fragmente werden sich dadurch erklären, dass dieselben ursprünglich zur Beantwortung einer speziellen Preisfrage anonym niedergeschrieben waren. Als Fragmente aber sind sie deshalb aufgetreten, weil ich besser vielleicht wie die meisten meiner Kritiker weiss, wie gar fragmentarisch manches Kapitel behandelt werden musste, welches für denjenigen, welchen Zeit und Gelegenheit mehr als mich begünstigen, eine viel reichere Ausbeute verspricht. Möge man sich mit dieser Entschuldigung so lange begnügen, bis ich im Stande bin, sie durch Anführung neuer Thatsachen zu bekräftigen.

Und dies wird lange dauern. Länger jedenfalls, als ich mir erlauben dürfte, dies Manuskript im Pulte zurückzuhalten, welches jetzt schon in mancher Beziehung sehr verspätet kommt. Aber umsonst habe ich bis jetzt gewartet, um strenge genügende Beweise für einige Ansichten über die Entstehung und Zerstörung des Zuckers zu gewinnen, die sich mir im Laufe dieser Untersuchungen wenigstens als sehr wahrscheinlich herausgestellt, und die hier in zwei Sätze zusammengedrängt nur als Vermuthungen stehen mögen:

„Das Material, welches in der Leber zu Glükogen umgestaltet wird, scheint ein Kohlenhydrat zu sein, welches während der Thätigkeit der verschiedenen Muskeln, als Zersetzungsprodukt derselben, durch Desamidisirung dem Blute beigemischt wird, das wahrscheinlich aber auch zum kleinen Theil schon im Muskel selbst rasch die Milchsäurestufe erreicht; dieses Kohlenhydrat ist vermuthlich das *Inosit*, (das nach *Vohl* identisch ist mit Phaseomannit, welches in den Bohnen der Bildung des Amylum vorhergeht), welches sich am meisten in den thätigsten Muskeln findet, und das auch vielleicht jetzt künstlich ebenso in Zucker verwandelt werden kann, wie dies *Berthelot* vom Mannit gezeigt hat. Es wird erst in der Leber nach mancherlei Zwischenstufen gährungsfähig."

„Die Zerstörung des Zuckers ist im linken Herzen fast stets beendigt, sie geschicht zwar zum grossen Theile im Innern der Lungen, ist aber keine direkte Folge der daselbst stattfindenden Respiration, denn diese Zerstörung *beginnt* schon im Innern der kleinen

Lebergefässe und setzt sich in immer grösserer Ausdehnung bis zur Ausmündung der Lebervenen und bis zum rechten Herzen fort, um sich in den Lungengefässen, *als dem darauf folgenden Theile der Blutbahn*, nahebei zu vollenden."

„Es ist zweifelhaft, ob sich der zerstörte Zucker in Kohlensäure und Wasser verwandelt."

Bern, im Herbst 1858.

J. M. Schiff.

Erstes Fragment.

Die Leber erzeugt Zucker.

„Die zuckerbildende Thätigkeit der Leber“ sagt die Preisaufgabe der königlichen Gesellschaft, „scheint nach den neuesten Versuchen nicht mehr bezweifelt werden zu können. Es sind jedoch Untersuchungen in dieser Richtung noch wünschenswerth.“ Seit der Veröffentlichung dieser Preisfrage ist die *Bernard*'sche Entdeckung der Zuckererzeugung in der Leber noch durch neue und eigenthümliche Ergebnisse gestützt worden, so dass wir sie mit Bestimmtheit als eine vollkommen constatirte physiologische Thatsache ansprechen dürfen.

Als *Bernard* im Jahre 1848 zuerst seine Entdeckung bekannt machte, stützte er sich einzig auf die leicht zu bestätigende Erfahrung, dass die Leber aller in gesundem Zustande gedödteter Thiere grosse Mengen von Zucker enthalte. *Bernard* fand diesen Zucker nicht nur bei Pflanzenfressern, sondern auch bei solchen Thieren, welche längere Zeit nur mit Fleisch gefüttert waren, oder welche eine Zeit lang gar keine Nahrung erhalten hatten. Da nun, wie *Bernard* als sicher annahm, nur Kohlenhydrate bei der Verdauung in Zucker umgewandelt werden können, nicht aber Fleisch, und da auch die Verdauungssäfte für sich allein keinen Zucker liefern können, so kann der Leberzucker der Fleischfresser nicht aus dem Darm von der Vena porta der Leber zugeführt sein, sondern muss in der letzteren selbst erzeugt werden.

Diese Annahme *Bernard*'s gründete sich darauf, dass man bei der Verdauung thierischer Nahrung nie Zucker im Darminhalte

gefunden hat [1]). Ganz sicher wird es aber hierdurch nicht, dass Fleischnahrung keinen Zucker zu bilden vermag, denn der gebildete Zucker kann auch bei Pflanzennahrung so rasch aufgesogen oder in Milchsäure verwandelt werden, dass man ihn im Darm in einzelnen Fällen nicht auffindet, wie diess besonders von *Frerichs* bei Gelegenheit einer andern Controverse hervorgehoben worden ist.

Entscheidend in dieser Beziehung sind die 1850 veröffentlichten, bekannten Versuche von *Lehmann*, welcher bei Pferden, die einige Stunden nach reichlicher Fütterung getödtet worden, das Blut der Pfortader mit dem der Lebervenen verglich. In der Pfortader war trotz der Pflanzenfütterung in einigen Fällen so wenig Zucker, dass er nicht einmal qualitativ nachgewiesen werden konnte, gewöhnlich war der Zucker nur spurweise vorhanden und nur in zwei Fällen dieser Versuchsreihe gelang *Lehmann* eine quantitative Bestimmung. Das eine dieser Pferde hatte im festen Blutrückstand der Pfortader 0,055 % Zucker, das andere 0,0052 % Zucker, die Lebervenen aber enthielten Zucker in sehr reichlicher Menge. Der feste Rückstand enthielt in drei Pferden, 0,635 %, 0,776 % und 0,893 % Zucker.

Später hat *Bernard* ähnliche Versuche an mehreren Thieren, und *Lehmann* selbst eine neue Versuchsreihe an Hunden mit ähnlichem Erfolge unternommen.

Durch diese Versuche war es bewiesen, dass die Leber nicht bloss Zucker in grosser Menge enthält, sondern dass er in ihr wirklich gebildet wird.

Diess mussten auch die Gegner *Bernard*'s zugestehen, mit um so grösserem Eifer bemühten sie sich aber, diese Versuche selbst zu verdächtigen, welche alle ihre früheren theoretischen Bedenken zum Schweigen bringen mussten.

Wenn die Pfortader wirklich keinen Zucker, oder eine unendlich kleine Spur desselben enthält, während in den Lebervenen gesunder Thiere unter allen Bedingungen viel Zucker gefunden wird,

---

[1]) Gegenüber einigen in Frankreich neulich ausgesprochenen Vermuthungen habe ich diesen Punkt nochmals vorgenommen. Nie fand sich Zucker im Darm von Vögeln oder von Hunden, die nur mit Fleisch gefüttert waren Bei einer andern Gelegenheit werde ich diese Verhältnisse bei Insektenfressern näher erörtern.

so konnte man die Leber nicht mehr als ein bloses Reservoir, als einen Verdichtungsapparat für den von aussen eingeführten Zucker ansehen, wie man diess früher, unmittelbar nach *Bernard*'s ersten Arbeiten, vermuthet hatte. Wenn einer der Gegner *Bernard*'s den Leberzucker mit dem Harnstoff verglich, der im Blute in kaum nachzuweisender Menge vorhanden, in den Nieren aufgehäuft werde, so war ein solcher Vergleich unmöglich geworden, seitdem man gefunden hatte, dass die Leber kaum Zucker aus dem Blute aufnimmt und vielen abgibt, während die Nieren in ihren zuführenden Gefässen eine, wenn auch kleine, Quantität Harnstoff finden, der in den abführenden Gefässen fehlt. (Vergl. *Picard,* sur la présence de l'urée, Strassb. 1856.) *Figuier* veröffentlichte eine Reihe von Aufsätzen, in denen er nachweissen wollte, dass *Lehmann* und *Bernard* im Irrthume seien, wenn sie der Pfortader mit Fleisch gefütterter Thiere allen Zuckergehalt absprechen und für Pflanzennahrung nur ausnahmsweise eine kleine Quantität Zucker im Pfortaderblut zugeben. Die hierauf bezüglichen Diskussionen, welche Jedem leicht zugänglich sind, übergehe ich hier. Es scheint, dass *Figuier* besonders dadurch in Irrthum gerathen ist, dass er allzugrosse Mengen Blut aus der Pfortader entzog. Er musste auf diese Weise nicht nur das eigentliche Pfortaderblut, sondern auch das nachrückende Blut aus andern Gefässen, welches Zucker enthält, gewinnen, und so konnte denn die Zuckerprobe nicht fehlschlagen. *Lehmann* und *Bernard* zeigten, dass, wenn man bei einem kopiösen Aderlass aus der Pfortader das ausfliessende Blut nacheinander in drei verschiedenen Gefässen auffängt, das zuerst ausgeflossene keinen Zucker enthält, welcher hingegen in dem zuletzt ausfliessenden, aus andern Körpertheilen herbeigezogenen, Blute deutlich zu finden ist.

Zuckerlosigkeit d. Pfortaderblutes.

Figuier behauptet auch, dass 2 Stunden nach der Aufnahme von Fleisch das Blut der Pfortader reicher an Zucker sei, als das der Lebervenen, während nach 4 Stunden das Gegentheil stattfinde. *Bernard* hat diese Behauptung schon widerlegt und auch meine Versuche stehen ihr entgegen. Ein Hund wurde 5 Tage lang nur mit Fleisch gefüttert und am 6., zwei Stunden nach der Mahlzeit, durch einen Stich in den Nacken getödtet. Bei der Eröffnung des Unterleibs unterband ich sogleich die Pfortader und entnahm ihr 2,5 C. C. Blut, das keine Spur von Zucker enthielt. (Untersuch. des Dekokts mit Fehling'scher Lösung.) Das Lebervenenblut enthielt 0,16 % Zucker.

Eine junge Katze bekam 3 Tage lang nur Milch und am 4. eine reichliche Portion Fleich. Zwei Stunden nach der Mahlzeit getödtet, enthielt das Pfortaderblut keinen Zucker, das Lebervenenblut gab mit Fehling'scher Lösung einen sehr reichlichen Niederschlag von Kupferoxydul. Die Menge des Zuckers wurde nicht bestimmt. Drei Ratten von gleicher Grösse wurden einen Tag ohne Nahrung gelassen und bekamen dann rohes Fleisch bis zur Sättigung. Sie wurden 2, 3 und 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme getödtet. Im Pfortaderblut der ersten fand ich gar keinen Zucker, die zweite und dritte zeigte nur eine zweifelhafte, quantitativ nicht zu bestimmende Spur. Die Lebervenen enthielten bei allen dreien reichlich Zucker.

Wenn eine bestimmte Periode der Verdauungsthätigkeit den Eintritt des Zuckers in die Pfortader und dessen Aufspeicherung in der Leber besonders begünstigte, so müsste, und diess scheint man ganz ausser Acht gelassen zu haben, diess bei Pflanzenfressern, deren Nahrung sehr vielen Zucker bildet, noch in viel höherem Grade hervortreten als bei Fleischfressern, und bei Kaninchen, die sich gewöhnlich in allen Stadien der Verdauung zugleich befinden, müssten sehr oft die Hohlvenen viel ärmer an Zucker als die Pfortader angetroffen werden. Die meisten Forscher wurden aber von der Untersuchung des Kaninchensblutes durch das Vorurtheil zurückgehalten, dass man zur Erkennung des Zuckers eines sehr reichlichen Materials an Blut bedürfe. Diess ist keineswegs der Fall. Versetzt man eine geringe Quantität Blut mit $^2/_3$ seines Gewichtes schwefelsauren Natrons und fügt dann eben so viel Wasser zu, so braucht man nicht abzudampfen, denn durch das schwefelsaure Natron gerinnen bei längerem Kochen die Eiweisskörper des gewöhnlichen Blutes vollständig und wenn man das Serum abfiltrirt, gibt die Trommer'sche Probe ganz unzweideutige Resultate. Ich habe bei vielen Kaninchen Pfortader- und Lebervenenblut verglichen, indem ich mit einer graduirten Spritze eine gleiche Quantität (1,4 C.C.) aus beiden Gefässen direct herauszog. Um das Blut der Lebervenen zu gewinnen, unterbinde ich die Vena cava erst unterhalb und dann oberhalb ihrer Einmündung und ziehe das Blut aus einer Oeffnung der cava zwischen den Ligaturen. Bei diesen Versuchen, in der verschiedensten Zeit nach der Nahrungsaufnahme angestellt, fand ich nun stets das Pfortaderblut sehr arm, das Lebervenenblut sehr reich an Zucker. Bemerken muss ich indessen, dass bei diesen Thieren das Lebervenenblut in der Regel mehr Zucker enthält, als man es nach

Analogie der *Lehmann*'schen Versuche an Pferden erwarten sollte [1]). Dasselbe fand ich bei 4 Meerschweinchen.

Pavy (Guy's hosp. rep. 1855 III.) fand bei Kaninchen, die mit der Nahrung keinen Zucker eingeführt erhielten, das Pfortaderblut stets ganz frei von Zucker. Diess habe ich nun freilich bis jetzt nie gesehen, wenn ich auch Kaninchen 24 Stunden hungern liess, oder wenn ein Meerschweinchen drei Tage lang nur Fleisch zur Nahrung erhielt, aber die von mir gefundenen Zuckermengen waren im Vergleich mit denen des Lebervenenblutes so wenig beträchtlich, dass sie bei der hier zu entscheidenden Frage nicht in Betracht kommen. Resultate von *Chauveau*, die meinen Befund an Kaninchen auch für grössere Pflanzenfresser bestättigen könnten, übergehe ich hier, weil der Verfasser sich möglicherweise durch zu reichliche Aderlässe hätte irre führen lassen können.

Longet hat gefunden, dass die Anwesenheit der Peptone die Reduction des Kupferoxydes bei der Trommer'schen Zuckerprobe hindert oder beeinträchtigt und man hat hieraus einen Einwand gegen die Richtigkeit der gewöhnlichen Zuckerermittelung im Blute der Pfortader entnehmen wollen, da diesem Blute stets Peptone beigemischt sind. *Longet*'s Angaben sind vollkommen richtig, wie ich mich bei einer früheren grösseren Versuchsreihe überzeugt habe, und auch *Bernard* erkennt diese Angaben „für gewisse Fälle" an. Ich finde, dass es grosser Mengen von Eiweisspepton bedarf, um bei kleinen Zuckerquantitäten die Trommer'sche Probe zu beeinträchtigen [2]). Die Peptone werden nun allerdings durch die gewöhnliche Behandlung des Blutes, und auch durch Glaubersalz, nicht entfernt. Auch die Extraction des festen Rückstandes durch Alkohol gewährt, wie ich gesehen, nur dann eine Bürgschaft, wenn der Alkohol genügend rectificirt war; dann wird aber seine Auflösungsfähigkeit für den Zucker etwas beschränkt. Kocht man indess das Blut mit hinreichenden Mengen gebrannten Elfenbeins, so bleiben, wie *Leconte* gefunden, und wie die Versuche von

---

[1]) Es mir sehr wahrscheinlich, dass auch bei Pferden im Leben das Lebervenenblut reicher an Zucker ist, als *Lehmann* nach dem Tode gefunden. Berücksichtigt man einige physiologische und anatomische Thatsachen, die schon *Lancisi* bekannt waren, so kommt man zu dem Schlusse, dass im Momente des Sterbens das eigentliche Blut der Lebervenen mit regurgitirenden Cavablut innig vermischt wird.

[2]) Vergl. hingegen eine neuere Mittheilung von *Meissner*, die in einem der nächsten Hefte von Henle's Zeitschr. erscheinen wird.

Bernard und meine eigenen bestättigen, die Peptone auf dem Filtrum zurück. *Leconte* und *Bernard* fanden hier alle Peptone gänzlich entfernt, ich sah von Eiweisspepton noch eine durch essigsaures Blei nachweissbare Spur durch's Filtrum gehen, die indessen viel zu klein war, um die Zuckerprobe zu stören.

Bei diesen Versuchen muss man freilich grössere Mengen von Blut anwenden, weil bei kleinen Quantitäten trotz des Auswaschens, das nicht zu lange fortgesetzt werden darf, zu viele Flüssigkeit von unbekannter Concentration im Filtrum zurückbleibt. Ich nahm daher das Pfortaderblut eines grösseren Hundes und einer erwachsenen Katze, das bei der gewöhnlichen Untersuchung keinen Zucker darbot, und fand dass ich auch nach der Behandlung mit Elfenbeinkohle keine Spur desselben nachweisen konnte. Auf die Gährungsversuche ist ohnediess *Longet*'s Einwendung nicht anzuwenden [1]).

Figuier hat, in der offenbaren Absicht um jeden Preis die Zuckerbildung in der Leber zu läugnen, später noch einen anderen Einwurf gemacht, der im Widerspruch mit seinen eigenen früheren Angaben steht. Nachdem er nämlich früher den Zucker im Pfortaderblute selbst mit den gewöhnlichen Hilfsmitteln bestimmt zu haben angibt, behauptete er später, es finde sich in der Pfortader ein Stoff, welcher sich der Reduction des Kupferoxydes und der Gährung widersetze. Dieser Stoff, der den Zucker ganz verhülle, könne aber durch Kochen mit starken Säuren entfernt werden. *Bernard* hat (Comptes rend. 1855 Septembre) diese Angaben genügend widerlegt, und da ich über das Kochen mit starken Säuren keine eigenen Versuche gemacht habe, so muss ich hier auf *Bernard* verweisen. Ich bemerke nur, dass auch ich nie die geringste Schwierigkeit empfand auch die kleinste Menge von Zucker nachzuweisen, die ich absichtlich zuckerlosem Pfortaderblut zugesetzt hatte.

Aus den bisher betrachteten Thatsachen geht deutlich hervor, dass in der Leber Zucker gebildet werden muss, und ich bemerke nur, dass alle früher mit so grossem Eifer gegen diesen Lehrsatz vorgebrachten Einwendungen völlig verstummten, seitdem man etwas Näheres über den Mechanismus der Zuckerbildung in der Leber erfahren hat, zu dessen Betrachtung wir jetzt übergehen.

---

1) Auch *Bernard* hat schon diese Einwendungen auf ähnliche Art zurückgewiesen.

Zusatz. Leider kam dieser Ausspruch zu frühe. Eine kurze Waffenruhe und meine Entfernung vom Kampfplatz hatte mich getäuscht. Als ich Obiges niederschrieb (März 1857), war aber der Streit, freilich in etwas veränderter Form, schon wieder ausgebrochen und wurde im Laufe des genannten Jahres heftiger als je fortgeführt. Man konnte allerdings, nachdem das Material, aus dem der Zucker sich bildet, im Innern der Leber aufgefunden worden war, nicht mehr behaupten, der Zucker als solcher sei ein Product der Verdauung, das sich zeitweise in grosser Menge in der Leber anhäufe, um dann allmählig aus ihr entleert zu werden, aber *Bernard*'s Gegner übertrugen jetzt dieselbe Behauptung auf den glükogenen Stoff. Dieser sollte nicht im Körper gebildet, sondern direct aus der Nahrung ins Blut aufgenommen werden, wo er sich in Zucker umbilde. Dass diess vorzugsweise (oder allein) in der Leber geschehe sei nicht sowohl eine besondere Eigenthümlichkeit dieses Organes, als eine Folge der verlangsamten Cirkulation in demselben, durch welche das aus den Verdauungswerkzeugen zurückströmende Blut Zeit gewinne, hier die Verwandlung des Zuckerbildners zu vollenden. Diese Ansicht trat mit um so grösserer Prätension hervor, als selbst *Bernard* zugeben musste, dass im Blute der Pflanzenfresser sich Dextrin zur Zeit der Verdauung befinde, und dass es mit dem Blute in viele Organe übergehe. Aus diesem Zugeständniss ergab sich dann von selbst die Folgerung, dass auch die Fleischfresser das Dextrin als solches mit dem Blute und den Muskeln ihrer Beute aufnähmen. Es fragt sich nur, genügt die Menge des aufgenommenen Dextrins um alle Zuckerabgabe der Leber zu decken. Diejenigen, welche diese Frage bejahend beantworten, wären dann zunächst den noch nicht einmal angetretenen Beweis schuldig, dass in einem gewissen Zeitraum der Verdauung die Pfortader bei weitem mehr Dextrin der Leber zuführt, als in Form von Zucker durch die Venen zu derselben Zeit abfliesst, damit der Ueberschuss sich in der Leber als Glükogen sammle, welches dann bei der Abstinenz die weitere Zuckerabgabe unterhalte. Dieser Beweis dürfte kaum zu führen sein, da nach allen bisherigen Erfahrungen sich zu jeder Zeit in der Pfortader höchstens ein Minimum Dextrin befindet, während, wie ich im Anhange wahrscheinlich zu machen suchen werde, ein Kaninchen in 80 Stunden eine dem Lebergewichte gleichkommende Menge von Zucker in die Hohlvene entleeren kann. Andere Schriftsteller geben zu, dass sich zwar der Leberzucker nicht direct von den aufgenommenen Kohlenhydraten herleiten lasse, und

stimmen mit *Bernard* in so ferne überein, dass er sich in der Leber erst aus anderen organischen Stoffen, selbst Eiweisskörpern, bilde, glauben aber, dass nur solche Stoffe als Material für die Zuckerbildung verwendet würden, welche eben erst aus dem Darm aufgenommen seien. Der Zucker und das Leberamylum stellten so eine der Stufen dar, welche alle Nahrungsmittel auf ihrem Wege zur vollkommenen Assimilation zu durchlaufen hätten. Beide Ansichten, so verschieden sie auch an sich sind, stimmen also darin überein, dass sie im Glükogen kein Product einer eigentlichen Absonderung aus dem indifferenten Blute, analog dem Vorgange der Ernährung der Theile oder bei der Drüsensecretion sehen, sondern nur ein vorläufiges Depot einer der Cirkulationsflüssigkeit noch fremden ihr durch die Verdauung im Uebermaass beigemengten Masse.

Die zweite Hypothese wurde erklären wesshalb wir in den Lebervenen stets mehr Kohlenhydrate finden als in der Pfortader, da sie zugibt, dass erst die Leber die Kohlenhydrate bildet. Aber auch nach dieser Hypothese wäre der Zucker, welcher sich während des Hungerns in den Lebervenen findet, bloss dem Vorrath an Zuckerbildnern entnommen, den die Leber während der Verdauung ansammelt. Sobald man das Letztere in Abrede stellt, so würde die angeführte Meinung auf die Trivialität hinauslaufen, dass alles Bildungsmaterial im Körper zuletzt von aussen stammen muss.

Ohne auf die Unwahrscheinlichkeit dieser Ansichten näher einzugehen, kann man sie — glaube ich — durch folgenden Versuch widerlegen.

Bei niedriger äusserer Lufttemperatur bestreiche man einer Anzahl gleich grosser seit 10—12 Stunden nüchterner Thiere den geschorenen Körper mit Firniss. Die Thiere werden immer mehr erkalten und nach 3 Stunden kann man sich bei einigen derselben überzeugen, dass nicht nur aller Zucker — was schon *Bernard* wusste — sondern auch aller Zuckerbildner aus der Leber und den übrigen Körpertheilen ganz geschwunden ist. Nun erwärme man vorsichtig die noch übrigen Thiere einige Stunden lang in einem Raume von 34—38° und es wird Zucker und Zuckerbildner in der Leber zurückkehren, ohne dass die Thiere neue Nahrung genommen haben. Hier ist es unmöglich, das Wiedererscheinen des Zuckers aus dem Vorrath von Glükogen in der Leber zu erklären, denn dieses fehlte ja selbst, und die Wieder-

aufspeicherung des Letzteren darf man nicht aus einer früheren Verdarmungsperiode herleiten, denn was sich im Darm etwa noch aufzusaugen findet, ist gewiss so wenig, dass es nicht genügen wird die Leber mit Glükogen und die Lebervenen mit Zucker zu versorgen, wenn überhaupt noch irgend etwas um diese Zeit aufzusaugen ist. Der Zuckerbildner muss daher beim kräftigen Theer aus der allgemeinen indifferenten Blutmasse von der Leber abgesondert werden können.

Dass die Leber nicht bloss Zucker aus dem Blute bildet, weil letzteres in ihr langsamer fliesst, und darum in ihr schon eine Umwandlung möglich ist, die auch ohne sie später im Kreislaufe geschehen würde, ist jetzt auch leicht dadurch zu beweisen, dass wie wir sehen werden, das Glükogen ehe es in Zucker übergeht, erst einen festen Formbestandtheil der Leberzellen ausmacht.

Anmerkung. Ich habe hier unter den Beweisen für die Zuckerbildung in der Leber nicht der von mir bei Fröschen wiederholten Unterbindung der Vena porta gedacht. Wenn meine Frösche 16 Tage nach der Unterbindung der porta noch reichlichen Zucker in der Leber zeigten, so beweist diess nur, dass die Leber die Produkte der Verdauung zum Behuf der Zuckbildung nicht so concentrirt zugeführt zu werden brauchen, wie sie sich in der porta befinden, aber mehr diluirt müssen sie auf Umwegen mit dem andern Blute dennoch endlich in die Leber gelangen. Bei Hunden, wo die Versuche von *Oré* und bei Menschen wie Krankheitsfälle theilweise dasselbe Resultat lieferten, ist die Erfahrung noch zweideutiger, indem hier naheliegende Anastomosen bestehen. Uebrigens kann, was hier nichts zur Sache thut, der Leberzucker nach Unterbindung der porta bei Fröschen und Säugethieren auch fehlen, wenn die Thiere durch die Operation in einen sehr leidenden Zustand versetzt worden waren. Ist bei Fröschen durch irgend einen Eingriff der Zucker in der Leber einmal verschwunden, so können sie später anscheinend sehr gesund sein und doch dauert es ausserordentlich lange bis sich der Zucker wieder einstellt.

Zweites Fragment.

Entstehung des Leberzuckers.

Auch hier wurde von *Bernard* zuerst die Bahn eröffnet, durch eine Mittheilung, die er am 25. September 1855 in der Akademie machte. Ein Hund, der längere Zeit vorher ausschliesslich mit Fleisch gefüttert worden war, wurde getödtet und es wurde so lange ein Wasserstrahl durch die Pfortader hindurch geleitet bis das aus den Lebervenen wieder ausfliessende Wasser keinen Blutfarbestoff und keinen Zucker mehr enthielt. Das Lebergewebe zeigte sich nun auch ganz zuckerfrei. Die Leber wurde nun 24 Stunden lang in der gewöhnlichen Sommertemperatur liegen gelassen und merkwürdigerweise enthielt sie nun wieder Zucker in reichlicher Menge. *Bernard* schliesst aus diesem interessanten Versuche, dass die Leber ausser dem Zucker noch eine andere in Wasser nicht oder kaum lösliche Substanz enthalte, die sich in der sich selbst überlassenen, ausgeschnittenen Leber durch eine Art von Gährung in Zucker umwandeln könne. Dass hier ein der Gährung analoger Vorgang vorhanden sei, schliesst *Bernard* daraus, dass wenn man die Leber nach ihrer Befreiung vom ursprünglichen Zucker kocht, sich kein neuer bilde, während in einer nicht gekochten entzuckerten Leber sich den andern Tag eine der ursprünglichen fast gleiche Menge von Zucker neu gebildet habe. Wäscht man nach dem zweiten Tage die Leber von Neuem vollständig aus, so bildet sich kein neuer Zucker mehr.

Die zuckerbildende Materie zeigte sich auch unlöslich in Alkohol und in Aether und verlor die Fähigkeit der Umwandlung nicht, wenn die Leber nach dem Auswaschen getrocknet worden war. Dieser Stoff existirt nach *Bernard* nur dann in der Leber, wenn

sie auch Zucker enthält, und er konnte ihn nie in der Leber von Thieren auffinden, wenn krankhafte Verhältnisse vorhergegangen waren, welche die Zuckerbildung stören. Da nach dem Tode kein Zucker aus der Leber mehr direkt mit dem Blute ausgeführt wird, und dieser Stoff beständig neuen Zucker bildet, so zeigt sich die Leber 24 Stunden nach dem Tode reicher an Zucker, als unmittelbar nach dem Erlöschen des Lebens.

Nach diesen ersten Versuchen und besonders verführt durch den Einfluss des Kochens auf die Bildung von Zucker, war *Bernard* der Ansicht, dass hier ein eiweissartiger Bestandtheil der Leber sich in Zucker umwandele. (Lecons de physiol. I. 19. und 20. Vorlesung und Comptes rendus vom 23. März 1857.)

Späterer Zusatz. Diese Arbeit war bereits beendet, als *Figuier* (Comptes rend. 1857 I. Nr. 23) die von *Bernard* beobachtete Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode durch seine Versuche in Abrede stellen zu können glaubte. Vergl. hierüber den Anhang zu dieser Schrift.

Hensen (Würzb. Verhandl. vom 8. Juli 1856) hat indessen gezeigt, dass eine entzuckerte ausgekochte Leber verschiedener Thiere reichlich Zucker erzeugt, wenn man sie mit Speichel oder mit Pankreasauszug versetzt. Speichel wirkt hier als kräftigeres und sichereres Ferment. Dennoch nimmt *Hensen* an, dass das Ferment für die Zuckerbildung im normalen Zustand der Leber durch die Pfortader zugeleitet werde und aus dem Pankreas stamme. (Wir werden bald diese Ansicht prüfen.) Als er Pfortaderblut des Hundes mit Kleister versetzte, war innerhalb zwölf Stunden Zucker gebildet, aber Blut des linken Herzens hatte in seinen damaligen Versuchen diese Wirkung nicht. (Später widerrufen.) Einmal versagte ihm auch das Pfortaderblut. Durch drei Stunden lang fortgesetzte Wasserinjection konnte er kein Ferment aus der Leber auswaschen [1]).

So stand die Sache, als ich selbst durch einen zufälligen Fund veranlasst wurde, mich mit dem Mechanismus der Zuckerbildung in der Leber zu beschäftigen. Jedenfalls geht aus dem bereits Mitgetheilten deutlich hervor, dass alle Theorien aufgegeben werden müssen, nach welchen der Leber bereits gebildeter Zucker auf eine mehr oder weniger versteckte Weise von aussen zugeführt würde, dass der Zucker in der Leber selbst durch

---

[1]) *Hensen*'s und *Bernard*'s spätere Mittheilungen, die mir erst während der Abschrift zukommen, siehe im Anhang zu diesem Fragmente.

eine Umsetzung ihrer Elemente entsteht, und *Hensen*'s Versuche zeigen, dass, wenn auch normal vielleicht diese Umsetzung durch kein besonderes Ferment bewirkt wird, ein Zusatz dieses letzteren die Umwandlung selbst dann noch anregen kann, wenn ihre spontane Entstehung durch Kochen verhindert ist.

Ich hatte vorigen Winter eine grosse Anzahl von Rana temporaria [1]) auf verschiedene Weise aufbewahrt, an denen ich unter Anderm auch den Einfluss der Nervencentra auf das Erscheinen von Zucker im Urin studirte. Die Versuche, die ich im Herbste und im Anfang der kalten Jahreszeit anstellte, hatten in Uebereinstimmung mit den früheren Beobachtungen von *Schiff* ergeben, dass die Zuckersecretion im Harne bei diesen Thieren nach Erzeugung künstlichen Diabetes stets bis zu Ende des vierten Tages anhält. Als ich noch im Dezember und Anfangs Januar dasselbe gefunden, glaubte ich Mitte Januar plötzlich einige Ausnahmen von dieser durch sehr zahlreiche Experimente festgesetzten Regel anzutreffen. Von 4 gleichzeitig operirten, allem Anscheine nach gesunden, Fröschen zeigte der eine den Diabetes nur bis zum Anfange, die 3 andern bis gegen das Ende des dritten Tages. Acht Tage später operirte ich noch zwei Frösche und ich sah nur Diabetes bis in den zweiten Tag. Endlich gegen Ende des Januar blieb der Zuckerstich ganz ohne Erfolg. Da das Gelingen des Zuckerstiches bei Fröschen, nach der von mir befolgten Methode, stets ein ganz sicheres ist, und nicht wie bei den bisher gebräuchlichen Methoden mehr oder weniger von Zufälligkeiten oder von der glücklichen Richtung der Nadel abhängt, so vermuthete ich sogleich eine innere physiologische Ursache der von mir jetzt zum ersten Male angetroffenen Erfolglosigkeit des „Zuckerstiches" bei übrigens gesunden Thieren. Ich untersuchte also die Leber auf ihren Zuckergehalt, aber zu meinem Erstaunen fand ich sie völlig

---

[1]) Unter Rana temporaria Lin. verstehe ich stets die Rana platyrhyncha von *Steenstrup*, von der ich die oxyrhyncha Steenstr. (nec Mus. Lugdunens Bat.) als sehr gute Species genau unterscheide; und man wird im Verlaufe dieser Arbeit sehen, dass der genaue Unterschied der Species auch in physiologischer Beziehung von grösserer Wichtigkeit ist, als die meisten deutschen Physiologen denken, welche beide Species stets noch verwechseln. Ich habe den Namen temporaria aber für die platyrhyncha Steenstr. beibehalten, weil *Gmelin* im Syst. natur. bei ihr die Abbildung von *Rösel* histor. Ranar. citirt, und *Rösel*'s Abbildung evident die platyrhyncha vorstellt. Zu weit ist es übrigens gegangen, wenn *Thomas* als drittes Synonym für diese Species den alten *Rösel*'schen Namen Rana fusca wieder auffrischt.

zuckerlos, wie sonst bei Thieren, die lange oder heftig krank gewesen waren. Der Verdacht, dass bei den Fröschen, die ich zu dieser Untersuchung verwendet, und die zwar alle Zeichen völliger Munterkeit darboten, die aber vorher nicht lange genug beobachtet worden waren, vielleicht dennoch ein krankhafter Zustand vorhanden gewesen sein möchte, musste schwinden, als ich noch 15 andere Frösche aus demselben Behälter untersuchte. Bei allen keine Spur von Zucker in der Leber. Diese Frösche waren alle nicht im eigentlichen Winterschlaf, sie waren im Hofe in einer geräumigen über 2 Fuss tiefen, mit Brettern überdeckten Grube aufbewahrt worden, wo sie gewöhnlich haufenweise übereinander sassen, und sie zeigten sich stets beim Oeffnen der Grube sehr munter und beweglich. Sie wurden alle ohne Wasser erhalten und nur der von aussen hineinfliessende schmelzende Schnee versorgte sie mit der nöthigen Feuchtigkeit. Dieser Aufbewahrungsweise bediene ich mich schon seit mehreren Jahren und ich will sie hier gelegentheitlich als die beste empfehlen. Dennoch vermuthete ich, dass entweder die Trockenheit, oder die Kälte, oder beide Verhältnisse zugleich dazu beigetragen haben konnten den Zucker aus der Leber verschwinden zu machen und ich werde bald die Versuche mittheilen, die ich in dieser Beziehung an verschiedenen Froschspecies angestellt habe. Kehren wir zuerst zu unsern Fröschen mit zuckerloser Leber zurück.

Der Zucker der Leber fehlt bei Winterfröschen.

Bei allen fiel mir auf, dass die Leber eine sehr dunkel rothbraune, manchmal bis ins schwärzliche gehende Farbe angenommen hatte, welche ich an den Lebern der bisher getödteten Frösche nicht so wahrgenommen hatte.

Farbe der zuckerlosen Froschleber.

Zusatz. Aus einer bemerkenswerthen eben erschienenen Arbeit von *Nasse* (Archiv für gemeinschaftliche Arbeiten IV. 1. pag. 78) geht hervor, dass dieser Forscher auch bei Säugethieren die Leber in dem Maasse dunkler braunroth gefunden hat, als sich ihr Zuckergehalt vermindert. Bei normalen Thieren ist sie heller. Hiermit stimmen auch meine neueren Beobachtungen überein.

E. H. Weber (Leipziger Verhandl. 1850 pag. 22.) hat übrigens auf diese Farbe der Leber bei Winterfröschen im Allgemeinen bereits aufmerksam gemacht. Wenn die Zuckersecretion zu den wesentlichen Umwandlungen gehört, welche das Blut in der Leber vermittelt und erleidet, so setzte ich voraus, dass beim Mangel einer so wichtigen Secretion das Lebervenenblut sich nicht nur in Betreff des Zuckergehaltes (der hier natürlich fehlte), sondern auch in anderer Beziehung weniger vom Pfortaderblut unterscheiden

müsse, als dies im normalen Zustande der Fall ist. *Weber, Lehmann* und die Leipziger Schule geben an, gefunden zu haben, dass die genannten beiden Blutarten sich chemisch und physikalisch in manichfaltiger Beziehung unterscheiden, dass also der in der Leber normal vor sich gehende Stoffwechsel das Blut sehr wesentlich verändern müsse. Der auffallendste und constanteste Unterschied, den ich bei allen von mir untersuchten gesunden Thieren völlig bestättigt gefunden habe, ist der, den *Weber* zuerst und schon vor längerer Zeit hervorgehoben. Die Blutkörperchen des Lebervenenblutes zeigen nämlich eine sehr grosse Resistenz gegen die Einwirkung des Wassers, und schwimmen noch längere Zeit unversehrt in einem zugesetzten Wassertropfen umher, wenn die Körperchen einer gleich grossen Menge Pfortaderblut mit eben so viel Wasser lange zerstört sind. Die übrigen von den Leipziger Forschern angegebenen Unterschiede in der Grösse und Form der Körperchen, im Febringehalt u. s. w. scheinen nicht so durch alle Wirbelthiere oder selbst nur in der Klasse der Säugethiere verbreitet und mehr individuell zu sein.

Resistenz der Leberblutkörperchen gegen Wasser.

Ich untersuchte nun bei einer ziemlichen Anzahl von Fröschen (und später noch bei Salamandern), denen der Zucker in der Leber fehlte, die genannten beiden Blutarten und wider mein Erwarten fand ich auch hier noch die verschiedene Resistenz der Blutkörperchen gegen Wasser, wie im normalen Zustande. Hieraus geht zunächst hervor, dass diese verschiedene Resistenz der Blutkügelchen nicht durch den in der Leber erfolgenden Zuckerzusatz zum Blute bedingt ist, wie ich dies eine Zeit lang vermuthet hatte.

Fibringehalt des Lebervenenblutes.

Ferner schöpfte ich hieraus die Vermuthung, dass bei meinen Fröschen die normale Blutmetamorphose in der Leber nicht gehindert sei und dass also statt des fehlenden Zuckers ein anderer äquivalenter Stoff in der Leber abgesondert werde. Der constante Fibringehalt in dem Lebervenenblnte meiner Frösche konnte diese Vermuthung um so weniger beeinträchtigen, als ich stets im Lebervenenblute gesunder Frösche und auch sogar vieler Säugethiere, den Angaben *Lehmann*'s entgegen, ein bedeutendes Fibringerinnsel angetroffen habe. Auch mein Kollege der berühmte Physiolog *V.* hat sich von dieser Thatsache überzeugt, und ich habe mich davor gehütet, „ein Gemenge von farblosen Zellen und Hüllen von Blutkörperchen" Faserstoff zu nennen, ein Irrthum, vor dem *Lehmann* bei Gelegenheit der Analyse des Pfortaderblutes besonders warnt.

Indem ich mich bemühte, jenes Aequivalent für die Zuckerabsonderung in der Leber näher zu bestimmen, erinnerte ich mich zunächst an die im Eingange beschriebenen Versuche von *Bernard*, nach welchen in einer sich selbst überlassenen, ihres Zuckers künstlich beraubten Leber, nach einiger Zeit wieder Zucker auftritt. Konnte nicht jene eiweissartige Materie, welche sich in der normalen Leber nach *Bernard* stets neben dem Zucker findet und die sich spontan in Zucker verwandelt, bei meinen Fröschen allein abgesondert, und ihre Umwandlung auf irgend eine Weise verhindert werden? Ich liess zuckerlose Froschlebern mehrere Stunden liegen, konnte aber auch jetzt noch keinen deutlichen Zucker entdecken. Ohne die oben angeführten Versuche von *Hensen* zu zu kennen, auf die ich erst durch die später erschienenen Jahresberichte aufmerksam gemacht wurde, verfiel ich nun auf den Gedanken, dass bei Fröschen möglicherweise eine Art Amylum in der Leber enthalten sein könne, und ich versuchte daher, wie *Hensen* bei Säugethieren, solche Fermente, welche das Amylum umsetzen, auf die Leber einwirken zu lassen. Das Resultat war ein höchst überraschendes. Frische zuckerlose Froschleber mit Speichel, Pankreatischen Saft, oder verdünnter Säure behandelt, zeigte nach einigen Stunden die schönste und reichlichste Zuckerreaction. Das Resultat wurde noch viel schneller erhalten, wenn ich den Versuch in höheren Wärmegraden und mit häufiger Bewegung der Mischung anstellte. Mein Verfahren hierbei war höchst einfach. Ohne Anwendung der Brüte- und Schüttelmaschine brachte ich das Ganze in einem wohlverkorkten Gläschen vor einem kleinen Spaziergang in meine Hosentasche. Bis zu meiner Rückkehr hatte meine Eigenwärme und meine Bewegung reichliche Zuckerbildung bewirkte. Wenn *Bernard* angibt, dass der glükogene Stoff in allen Fällen fehle, wo der Leberzucker verschwinde, und auch *Hensen* nur an künstlich entzuckerten Lebern seine Studien machen konnte, so hatte ich in meinen Fröschen die glükogene Materie von Anfang an ohne allen Zucker, und da alle Einflüsse, welche Amylum in Zucker verwandeln, hier dieselbe Umwandlung bewirkten, so musste ich vermuthen, dass ich es hier nicht mit einer albuminösen Substanz, sondern mit einer Art von Amylum zu thun hatte. Dem stand freilich entgegen, dass in *Bernard*'s Versuchen die Kochung die vermeintliche Verwandlung seiner „albuminösen" Substanz verhindert hatte. Als ich verkleinerte Froschleber vor der Behandlung mit Speichel rasch aufkochte, fand ich in der That die Quantität des entstehenden Zuckers nach

Aequivalent für den fehlenden Leberzucker.

Wirkung der Fermente.

Kochen zerstört nicht die zuckerbildende Substanz.

einigen Stunden beträchtlich vermindert. Da aber die Kochung die Umwandlung des Amylums nichts weniger als beschränkt, so vermuthete ich, dass sich hier nur feste Hüllen von geronnenem Eiweiss um das Amylum gebildet haben, welche den Zutritt des Speichels verhindern. Wirklich fand ich, dass die Kochung die Zuckerbildung in der Leber durchaus nicht beeinträchtigt, wenn man die gekochte Leber sehr rasch trocknet, und dann sehr fein in einem Mörser pulvert, so dass die Koagula möglichst zerrieben werden. Um zu untersuchen, ob hier vielleicht eine Differenz zwischen dem glükogenen Stoff in der Leber der Säugethiere und in der Leber meiner Winterfrösche obwalte, habe ich zwei frische

Auch bei Säugethieren.

Rattenlebern gänzlich entzuckert, rasch gekocht, getrocknet und zerrieben und auch hier bewirkte Speichelzusatz rasche Zuckerbildung. (Was auch *Hensen* gefunden hatte). *Bernard*'s Ansicht, dass in der ungekochten Leber ein albuminoser Stoff sich in Zucker verwandle, und dass durch das Kochen diese Art von Gährung gehindert wäre, war also erschüttert. Ich musste aus meinen Versuchen schliessen, dass in der Leber die glükogene Substanz vermuthlich dem Amylum analog sei, und dass ein besonderer Gährungserreger nöthig sei, den in der gesunden und normalen Leber ein eiweissartiger Stoff bilde, welcher sich durch die Hitze verändere, und daher durch andere Fermente ersetzt werden müsse; dass aber der Leber meiner Winterfrösche das Ferment gänzlich abgehe, jedoch die übrige primitive Secretion des zuckerbildenden Stoffes normal vor sich gehe. Ferment und fermeszentible Substanz sind nicht identisch, wie *Bernard* annimmt, sondern sind wirklich verschieden und können im Organismus selbst unter gewissen Verhältnissen, von denen ich später weiter sprechen werde, isolirt werden.

Ferment im Blute.

Ich werde später die Versuche besprechen, welche ich angestellt, um den Ursprung dieses Fermentes zu erforschen, aber es ist bereits bekannt, dass im Blute normaler Thiere ein Stoff vorhanden ist, welcher Amylum in Zucker überführt. *Magendie* hat nach Einführung von Stärkekleister in die Venen Zucker im Blute und theilweise auch im Harn gefunden. Auch das ausgetretene Blut der Säugethiere wirkt nach meinen Versuchen in dieser Hinsicht als Gährungserreger, und wenn ich von der Leber meiner Frösche mit geschlagenem Säugethierblut, (das sich als zuckerlos erwiesen), in Berührung brachte, so war nach einiger Zeit Zucker gebildet. Aber auch Froschblut enthält bei R. temporaria im Frühling dasselbe Ferment. Ich habe nun, wie ich bald zeigen

werde, gefunden 1) dass man bei im Winter gefangenen R. temporaria die Entstehung des Zuckers in der Leber auch im Frühling verhindern kann. 2) Dass R. esculenta im freien Zustand erst mehrere Wochen später als R. temporaria Zucker in der Leber bekommt. 3) Bufo cinereus und viridis bekommen Zucker später als Rana tempor. früher als esculenta. Brachte ich nun im Frühling zuckerlose Leber von Rana mit dem Blute desselben oder eines anderen zuckerlosen Thieres in Berührung, so enstand nach 10 Stunden kein Zucker. Brachte ich Blut von Rana, das selbst zuckerfrei war, wo aber die Leber wieder Zucker enthielt, mit der Leber meiner zuckerlosen Rana zusammen, so ward Zucker gebildet. Brachte ich im Vorfrühling zuckerlose Leber von Rana mit dem Blute von Pelophylax Fitz. (der Kürze wegen bediene ich mich dieses von *Fitzinger* vorgeschlagenen Genussnamens für R. esculenta, Rana ohne Zusatz ist stets R. tempor. Bufo = B. cinereus. Hemisalamandra Dug. = Triton cristatus. Triton ohne Zusatz = Triton alpestris. Molge Merr. = Triton palmatus) zusammen, entstand kein Zucker, er entstand aber später unter dieser Bedingung, als Pelophylax schon wieder Zucker in der Leber enthielt. Blut von Bufo (mit Zucker in der Leber) im März mit Leber von Pelophylax bildete Zucker, Blut von Hemisalamandra (Leber um diese Zeit noch zuckerlos) bildete mit der Leber von Pelophylax keinen Zucker. Auf diese Weise habe ich die manigfaltigsten Kombinationen mit Batrachiern gemacht und gefunden, dass die Leber, welche keinen Zucker, wohl aber die glykogene Substanz enthält, stets Zucker entwickelt, wenn sie mit dem Blute eines Exemplares ihrer eigenen Species oder einer andern zusammen gebracht wird, deren Leber bereits Zucker enthält, dass aber das Blut zuckerloser Batrachier die glykogene Substanz nicht verwandelt [1]).

Das Ferment ist im Froschblute im Sommer vorhanden.

Eine andere Versuchsreihe diente dazu, mich zu überzeugen, dass im Blute selbst durch Zusatz thierischer Gewebe spontan kein Zucker gebildet wird und auf diesem Wege keine Fehlerquelle für diese Versuche gesucht werden darf.

Aber noch ein anderer schlagender Versuch beweist, dass bei Fröschen die mangelnde Zuckerbildung in der Leber mit dem Mangel des eigenthümlichen Fermentes im Blute zusammenfällt.

---

[1]) Die Versuchszeit ist hier immer auf 9 bis 10 Stunden in maximo beschränkt, um die indifferente Wirkung der Fäulniss zu vermeiden.

Wirkung der Dextrininjektionen bei fehlendem Fermente.

Wenn ich Fröschen im Herbste oder im Spätsommer eine Lösung von Dextrin in die Blutgefässe injicirt hatte, so fand sich, wenn die Injektion nicht allzu reichlich war, in dem Urine, der in den folgenden 2 bis 3 Stunden gelassen wurde, das Dextrin als Traubenzucker wieder. Dies steht ganz in Uebereinstimmung mit den Versuchen von *Magendie*, der Kleister im Blute sich in Zucker verwandeln sah und mit meinen Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, bei denen Dextrin angewendet wurde. Bei letzteren Thieren tritt auch Zucker im Harn aus, wenn eine mässige Quantität Dextrinlösung nicht direkt ins Blut, sondern in das Unterhautzellgewebe injicirt wurde. Bei Rana und Pelophylax aber, die ich ohne Leberzucker erhielt, fand ich, dass nach Injektionen von Dextrin in das Blut, dasselbe hier nicht mehr umgewandelt, sondern als Dextrin mit dem Harn ausgeleert wurde. Um Dextrin von Zucker zu unterscheiden, bediente ich mich zuerst ihrer verschiedenen Löslichkeit in Alkohol. Der käufliche sogenannte absolute Alkohol, der etwa 86 % enthält, löst Zucker auf, wenn er reichlich zugesetzt wird, schlägt aber das Dextrin nieder. Nachdem ich mich nun an einer Quantität des zu untersuchenden Harnes überzeugt hatte, dass er einen Kupferoxyd reducirenden Körper, also Dextrin oder Zucker oder ein Gemenge von beiden, enthält, bestimmte ich die Menge dieses Körpers nach der *Fehling*'schen Methode und dampfte eine zweite Probe des Harnes bis zur Trockne ein, löste mit einem Ueberschuss von Alkohol und filtrirte. Das Filtrat wurde bei gelinder Hitze abgedampft, um den Alkohol zu verjagen, der Rückstand mit Wasser gelöst und abermals die *Fehling*'sche Probe angestellt. Die nun erhaltene Prozentzahl im Verhältniss zu der bei der ursprünglichen Flüssigkeit erhaltenen ergab das Verhältniss des Zuckers. War letzterer wie in den zuletzt angeführten entscheidenden Fällen, gar nicht mehr vorhanden, so durfte der Rückstand der alkoholischen Lösung gar keinen Kupferoxyd unter den gewöhnlichen Verhältnissen reducirenden Körper enthalten. In späteren Versuchen der Art habe ich das Verfahren dahin vereinfacht, dass ich die zu untersuchende Flüssigkeit mit dem gleichen Volum von reinem vorher ausgeglühtem Beinschwarz vermischte, die breiige Masse leicht erwärmte, dann etwas Wasser zusetzte und nach tüchtigem Umschütteln mehrmals aufkochte. Das Filtrat enthält n i e m a l s Dextrin, welches vom Beinschwarz angezogen wird, der Zucker aber geht durch das Filtrum und wenn man dasselbe häufig auswäscht, so kann man aus dem Verluste an reducirender Substanz im Filtrat auch hier das quanti-

tative Verhältniss bestimmen [1]). Will man diesen Versuch mit dem Beinschwarz und die hier vorgeschlagene Reaktion wiederholen, so muss man natürlich nach der andern Methode erst sich überzeugen, dass das anzuwendende Dextrin nicht, wie so häufig, schon Zucker enthält. Auch bei der Auflösung des Dextrins verfahre ich so, dass ich, um Zuckerbildung beim allmähligen Erwärmen zu verhindern, dasselbe in das vorher schon kochend gemachte Wasser einschütte, eine Vorsichtsmassregel, die schon im Interesse der Schalen und Kolben nicht zu vernachlässigen ist, welche sehr leicht springen, wenn das Dextrin vor der völligen Auflösung Zeit findet, sich an den Boden festzukleben.

Injektion von Ferment bei zuckerlosen Fröschen.

Ich kam nach den vorhergehenden Experimenten auf die Idee, zu untersuchen, ob es möglich sei, durch künstliche Einführung eines zuckerbildenden Fermentes in das Blut der Frösche, den fehlenden Gährungskörper zu ersetzen, und die Leber wieder zuckerhaltig zu machen. Bei 15 Fröschen wurde entweder Speichelflüssigkeit oder Pankreasauszug in die vena epigastrica eingespritzt, aber der Erfolg war nicht befriedigend, die Thiere wurden von der Operation sehr angegriffen, wurden sehr traurig und starben alle im Verlauf einiger Stunden bis zu drei Tagen. Da bei reichlicher Injektion der Tod ziemlich rasch erfolgte, so spritzte ich später nur geringere Mengen ein ($^1/_3$ Cubikcentimeter) und nur bei dreien, die nach 20—30 Stunden starben, gelang es mir, Spuren von Zucker in der Leber aufzufinden. Bei den 12 andern war die Leber, selbst wenn sie länger gelebt hatten, ganz ohne Zucker. Vielleicht haben hier die nie zu vermeidenden körperlichen Elemente des Speichels die Cirkulation desselben durch Verstopfen der Gefässe verhindert und die so veränderliche Pankreasflüssigkeit mochte wohl wie ein fauliger Körper im Blute wirken. Bei den dreien mit Spuren von Zucker in der Leber war Speichel injicirt worden. Dennoch scheint es mir interessant diese Versuche fortzusetzen.

Wir sehen also, dass wenn sich bei Batrachiern in der Leber nur die glykogene Substanz aber kein Zucker bildet, auch im Blute ein sonst vorhandenes Ferment fehlt, welches Amylumderivate in Zucker verwandelt, und dieser Umstand muss uns noch in der Vermuthung bestärken, welche wir schon früher aus der

---

[1]) Wie ich jetzt gefunden ist diese quantitative Bestimmung mit Anwendung der Kohle nicht zuverlässig.

Natur der zur Zuckerbildung in diesen Lebern führenden Gährungskörper entnommen hatten, dass nämlich jene glykogene Substanz ein amylumartiger Körper sei, auf den wir jetzt unsere Aufmerksamkeit richten wollen.

A. Auffindung des Leberamylums.

Untersuchung durch Jodzusatz ohne Ergebniss.

Da sich dieser Körper bei unseren Fröschen ohne Beimischung von Zucker zeigt, so musste er auch hier zunächst schon desshalb aufgesucht werden, weil er hier in relativ grösster Menge zu finden sein muss. Dünne Schnitte der Froschlebern wurden unter dem Mikroskope mit Jodtinktur und wässeriger Jodlösung mit und ohne Zusatz von Schwefelsäure befeuchtet, es wurde aber nirgends eine blaue Färbung wahrgenommen und auch längeres Zuwarten blieb in dieser Beziehung ganz fruchtlos. Eine Befeuchtung mit Chlorzinkjod blieb ebenfalls erfolglos. Ich bemerke hier, um einem nahe liegenden Verdachte entgegenzutreten, dass es mir wohl bekannt ist, dass fast die meisten thierischen Stoffe die gewöhnliche Einwirkung des Jods auf das Amylum verhindern, aber es ist, wie ich gefunden habe, nicht schwer, die hieraus erwachsende Schwierigkeit zu umgehen. Nicht das Amylum wird, wie man hie und da angenommen hat, durch die Anwesenheit der thierischen Substanz in seiner Reaction verändert, sondern das Jod wird sehr schnell und ehe es Zeit hatte das Amylum zu färben in Jodwasserstoff umgewandelt, wie dies übrigens *Magendie* schon früher vermuthet hatte. Man muss daher, wie mir schien, immer wiederholt von Neuem Jod zusetzen bis die Fähigkeit der thierischen Substanz das Jod umzuwandeln erschöpft ist, dann erst wird die Wirkung auf das Amylum hervortreten können. Diese Ansicht wird durch den Versuch vollkommen bestättigt. Speichel, zerriebene Drüsensubstanzen, Blut u. s. w. denen ich verschiedene Arten von Amylum beimengte, liessen noch nach Zusatz einer ziemlichen Menge von Jod die Amylumkörner unverändert erkennen, fügte ich aber immer mehr zu, so kam endlich ein Zeitpunkt, wo die blaue Färbung plötzlich hervortrat. Hatte man gerade die Gränze getroffen, so zeigte sich in manchen Fällen, dass die blaue Färbung nach einiger Zeit wieder verschwand. Analoge Erscheinungen hat *Schacht* in Betreff des Wiederverschwindens der Farbe bei der Jodamylumreaktion in manchen Pflanzensäften beobachtet. *Béchamp* hat (Journ. de Pharmacie et de Chimie XXVII. pag. 406) neuerdings ein anderes Verfahren (mit Anwendung von Aetzkali) zur Herstellung der Jodamylum-

reaktion in thierischen Flüssigkeiten angegeben, welches mir nach einer flüchtigen Prüfung mehr für klare Fluida, als für die Substanz festerer Organe zu passen scheint.

Das Misslingen der Prüfung mit Jod durfte mich übrigens um so weniger von dem eingeschlagenen Wege abschrecken, als es bekanntlich noch mehrere Arten von Amylum gibt, die in Zucker umgewandelt werden können, und welche sich durch Jod nicht blau färben. Das verbreitetste derselben ist z. B. das Inulin, das Amylum aller Syngenesisten. Ich versuchte also zunächst auf chemischen Wege das Leberamylum weiter zu isoliren.

Darstellung einer Methode zur chemischen Isolirung der zuckerbildenden Substanz.

Wenn ich es wirklich mit Amylum zu thun hatte, so musste diese, in kaltem Wasser unlösliche, Substanz, bei längerem Kochen in das Wasser übergehen. Vier meiner Froschlebern wurden zur Probe mit kaltem Wasser ausgewaschen und dann 1 ¼ Stunde lang gekocht, der noch heiss filtrirten Flüssigkeit wurde eine kleine Probe entnommen, die mit Speichel bald Zucker bildete. Nun wurde der Rest der Flüssigkeit bei gelinder Wärme eingedampft, aber der Rückstand war, wie vorauszusehen, von nur sehr geringem Volum. Dieser wurde nun mit verdünnter Kalilauge behandelt, um die stickstoffhaltigen Verbindungen und die in Kali löslichen Salze so viel als möglich zu entfernen, und der Rückstand abfiltrirt. Dieser musste die Substanz des Amylums neben alkalischen Salzen, Phosphaten, und wahrscheinlich noch einigen Spuren stickstoffhaltiger Materie enthalten. Um die Salze zu entfernen wurde der Rückstand noch auf dem Filtrum ganz kurze Zeit mit schwach angesäuertem Wasser und dann längere Zeit mit reinem Wasser ausgewaschen. Beim Trocknen blieben leider nur sehr wenige Körnchen einer graulichen staubigen Masse zurück, die allerdings, wie ich mich durch Zusatz von Diastase überzeugte, die zuckerbildende Materie enthielt, mit der aber, ihrer allzu geringen Menge wegen, keine weiteren Reaktionen und keine Prüfungen auf ihre Reinheit anzustellen waren. Nach einem nochmaligen ähnlichen Versuche musste ich von den kleinen Froschlebern abstehen und zur Leber von Säugethieren meine Zuflucht nehmen, aus denen ich erst den Zucker auswaschen musste. Ich suchte dann auf dieselbe Weise wie bei Fröschen zu verfahren, begegnete aber hier einem neuen Uebelstande, indem sich während des Kochens der grösseren Wassermenge die noch vorhandene zuckerbildende Substanz grösstentheils schon in Zucker verwandelte, so dass ich auch nach der sorgfältigsten vorherigen Entzuckerung bald wieder eine gezuckerte

Lösung hatte [1]). Während ich aber mit der Beseitigung dieser Schwierigkeiten beschäftigt war, zog eine andere Entdeckung viel wichtigerer Art meine ganze Aufmerksamkeit auf sich.

Mikroskopische Untersuchungen.

Da alles Amylum mit wenigen noch genauer zu constatirenden Ausnahmen in der organischen Natur nur als geformte Substanz in kleinen Kügelchen vorkommt, so vermuthete ich, dass dies in der Leber eben so der Fall sein müsse, und dass daher eine genaue mikroskopische Vergleichung der Elemente der Leber meiner entzuckerten Frösche, mit denen der Leber, in der sich Zucker bereits gebildet hat, viel eher zum Ziele führen müsse, als die chemische Untersuchung, welche im besten Falle das Amylum immer nur verändert und zerstört und auch wohl nicht völlig gereinigt vorführen konnte und dann noch immer den Beweis schuldig bliebe, dass die dargestellte amorphe Substanz auch wirklich in diesem Zustande in der unveränderten Leber vorkomme.

Körniges Pigment in der Leber der Winterfrösche.

Sobald ich die Leber meiner zuckerlosen Frösche unter dem Mikroskop untersucht hatte, fiel mir ein Umstand auf, der mich glauben liess, die gesuchte zuckerbildende Substanz bereits gefunden zu haben. An allen Stellen dieser Lebern sah ich einzelne zum Theil über die gewöhnliche Grösse ausgedehnte Leberzellen, welche bei schwacher Vergrösserung ganz schwarz aussahen, bei stärkerer Vergrösserung aber sich von dunkelbraunen, hie und da auch gelbbraunen kleinen runden Kügelchen ganz erfüllt zeigten. Nur wenige einzelne Zellen zeigten eine theilweise Erfüllung mit einer blassen Lücke. Diese körnchenhaltigen Leberzellen wechselten sehr in ihrer Grösse. Einige hatten aber ein Zehntheil einer Linie im Durchmesser und die kleineren Zellen sanken bis unter $^1/_{200}$ Linie Durchmesser herab. Isolirte man diese Zellen, so konnte man sie sprengen, leichter war dies noch durch Zusatz von Kali und die einzelnen sie erfüllenden Körnchen von etwa $^1/_{500}$ Linie Dicke schwammen dann frei herum und zeigten nun Brown'sche Molekularbewegung.

Es war beim ersten Anblick klar, dass sich diese maulbeerartig aufgetriebenen Zellen sehr von dem schwarzen oder dunkelbraunen Pigment in den bekannten ästigen Zellen unterscheiden, welche bei Rana so sehr verbreitet sind. Leider war es mir nicht

---

[1]) Wie, vielleicht zu derselben Zeit, *Bernard* diesen Uebelstand vermied, siehe im Anhang zu diesem Fragmente.

nicht möglich, Pelophylax im Winter um dieselbe Zeit zu untersuchen, und auch andere Batrachier entzogen sich damals meiner Wahrnehmung, so viel aber konnte ich mit Bestimmtheit sagen, dass ich niemals solche Zellen wenigstens nicht in auffallender Zahl in der Leber der Batrachier der verschiedensten Art angetroffen, welche ich im Sommer während ihres Zuckergehaltes untersucht habe. Auch *Weber* erwähnt in seiner Abhandlung über die periodischen Farbenveränderung der Froschleber, dass ihm bei seinen Fröschen (Rana?) im Winter und im Frühling solche Zellen aufgefallen seien, welche er sehr gut beschreibt.

Trotz des ersten verführerischen Eindruckes kann ich aber in diesen dunkeln Körnchen der Winterleber nicht die aufgehäufte zuckerbildende Substanz erkennen, und ich stütze mich dabei auf folgende Versuche:

1) Die freischwimmenden Körnchen wurden mit heissem Wasser übergossen und blieben unverändert, ebenso waren sie in der gekochten Leber noch zu erkennen.

2) Die Leber mehrerer Frösche wurde zu kleinen Stückchen zerschnitten und mit Speichel so lange behandelt bis die abgegossene Flüssigkeit aus den verschiedenen Proberöhrchen keinen Zucker mehr enthielt. Natürlich wurde der Speichel täglich erneuert. Am dritten Tage war die zuckerbildende Substanz ganz erschöpft, aber die Zellen mit den Körnchen waren noch, wenn auch etwas aufgequollen, vorhanden, und zwar in nahezu gleich grosser Anzahl wie vorher.

3) Zwei Frösche wurden durch mehrfach wiederholte sehr kleine Dosen von Atropin, die ihnen in den Mund gegeben wurden, in einen krankhaften Zustand versetzt, bei dem die Absonderung der zuckerbildenden Substanz aufhört und die vorhandene langsam zurückgebildet wird. Das Experiment wurde den dritten Februar begonnen, die Frösche lagen bald sehr leidend da, aber der eine starb erst den 19., der andere den 22. Februar. Unmittelbar nach dem Tode enthielt die Leber keinen Zucker und auch Fermente erzeugten denselben nicht. Nichtsdestoweniger waren jene körnchenhaltigen Zellen in grosser Anzahl vorhanden.

4) Es war mir um diese Zeit nicht möglich, Frösche mit Zucker in der Leber zu vergleichen, aber nach *Weber* finden sich jene Zellen auch noch ebenso im Frühling, wo wenigstens bei Rana die zuckerbildende Substanz in der Leber sich nicht mehr so anhäuft, sondern rasch in Zucker umgesetzt wird. Bei Molge

fand ich zur Paarungszeit viele ähnliche längliche Zellen neben Zucker in der Leber.

5) Bei höheren Wirbelthieren findet man in der Leber keine Spur solcher Zellen, die sich doch während der regen Zuckerbildung im gesunden Thier als vorübergehende Stadien in Menge zeigen müssten, wenn sie sich auch nicht anhäufen. Das schwarze Pigment, das sich so häufig längs der Lebergefässe und an den Bronchialverästelungen alter Säugethiere, besonders bei Hunden und Pferden findet, ist ganz verschiedener Art.

Anatomischer Sitz der Amylumbläschen.

Eine genaue Vergleichung aber der Leberelemente meiner gesunden zuckerlosen Frösche mit derjenigen kranker Thiere, die schon durch die fast schwarze Farbe ihrer Leber und noch mehr durch die Speichelprobe das Verschwinden der zuckerbildenden Substanz verriethen, führte mich endlich zur Localisation des Leberamylums, und zu der Ueberzeugung, dass dasselbe in der Leber wie in den Pflanzen nicht amorph das Gewebe durchtränkend, sondern in kleinen geformten Kugeln vorkommt, und zwar im Innern der sogenannten Leberzellen.

Betrachtet man die Leberzellen zuckerloser gesunder Winterfrösche bei einer starken, wenigstens 600maligen Vergrösserung, so sieht man in ihrem Innern einen oder 2 runde Kerne und neben den Kernen füllt eine grosse Menge von dichtgedrängten kleinen Bläschen den Raum der Zelle so vollständig aus, dass gar keine Lücken zu entdecken sind. Beobachtet man diese kleinen Bläschen genauer, so bemerkt man bald bei einiger Aufmerksamkeit, dass man bei ihnen zweierlei Arten in jeder Leberzelle unterscheiden kann. Man sieht grössere mit scharfen dunkleren Contouren, stark lichtbrechend, ganz vom Ansehen von Fettkügelchen. Sie sind im Mittel bei Fröschen $^1/_{600}$ ''' gross, wenn aber auch in dieser Beziehung bedeutende Schwankungen vorkommen, so sind sie stets grösser als die Bläschen der andern Art, die sich ausserdem dadurch unterscheiden, dass ihre Begränzung sehr blass und wenig lichtbrechend ist. Diese kleineren blassen Bläschen sind in sehr grosser Menge vorhanden und füllen überall die Zwischenräume zwischen den grösseren aus, welche in spärlicher Anzahl (oft nur 12—20 im Ganzen) weit von einander entfernt stehen. Diese kleineren Bläschen messen $^1/_{1600}$—$^1/_{1000}$ ''', ja sie kommen in noch kleineren Dimensionen vor. Da die Leberzellen beim Frosche und den meisten Thieren ziemlich gewölbt sind, so liegt der Verdacht nahe, dass der hier beschriebene Unterschied zwischen den

beiden Arten von Bläschen nur auf einer mangelhaften Einstellung des Fokus beruhe, und dass man tiefer gelegene Bläschen von derselben Art wie die grösseren, von denen man nur verschwommen den obersten Pol sehen kann, mit den kleineren verwechselt habe, deren Annahme also nur auf einer Täuschung beruhe. Wenn aber auch weit ausser dem Fokus gelegene grössere Bläschen nicht grösser als die kleineren erscheinen (weil man nur ihre oberen Segmente undeutlich sieht) so sind sie doch stets dunkler, und eine Verrückung der Schraube bei Fixirung der dunkleren kleineren Flecke wird hier stets die scharfen dunkeln Ränder hervortreten lassen und wird in jeder Höhe des Objectes die zerstreuten grösseren Bläschen dicht von kleinen blassen umhüllt zeigen, die sich etwa ausnehmen wie die blassen Granulationen im Innern vieler Eiterkörperchen [1]).

Auch in chemischer Beziehung besteht ein Unterschied zwischen beiden Arten von Bläschen. Lässt man Aether auf die Leberzellen wirken, so lösen sich die grösseren Bläschen bald auf, die kleineren aber werden nicht angegriffen. Wenn man das Präparat mit einem Deckgläschen vor rascher Verdunstung schützt und viel Aether nimmt, so kann man die kleineren Bläschen dann isolirt betrachten. Verdunstet aber der Aether, so erhalten sich zwar die kleinen Bläschen noch, aber die ganze trockene Zelle ist trüb von niedergeschlagenem Fett und zeigt ein undeutliches, wie rissiges und gefaltetes Ansehen. Essigsäure wirkt langsamer auf die grossen Bläschen ein, lässt sie aber allmählig zerfliessen, die kleineren bleiben deutlich erhalten und treten im Verhältniss zur ganzen sehr erblassenden Leberzelle deutlicher hervor. Lösungen von kaustischem Kali zerstören ebenfalls bald die grösseren Bläschen, obschon langsamer als Essigsäure. Sie werden von Kali bräunlich und scheinen endlich wie zusammengeschrumpft, während ihr trüb gewordener Inhalt nach längerem Zuwarten auszutreten scheint. Die kleineren Zellen zeigen sich aber lange unverändert. Die güngstigste Zeit für die Demonstration erschien mir immer der Anfang der Kaliwirkung. Die gelblichen grösseren Tropfen, welche man bei Sommerfröschen so oft im Innern der Leberzellen antrifft, fehlten durchaus bei frischen zuckerlosen Winterfröschen.

---

[1]) Auch mein Freund und College *V—n* hat sich von der constanten Verschiedenheit dieser beiden Arten von Bläschen bei Säugethieren und Amphibien überzeugt und ich stehe nicht an, mich hier auf diese gewiss competente Autorität zu berufen.

Diese grösseren und kleineren hellen Bläschen sind bis jetzt noch in keiner Beschreibung der Leberzellen unterschieden worden und wenn man in manchen vorhandenen Abbildungen den Unterschied, wenigstens in Betreff der Grösse und der geringen Anzahl der dunkelrandigen Bläschen angedeutet findet, so geschieht ihrer im Texte nirgends Erwähnung, wahrscheinlich weil man, wie ich selbst, in meinen ersten Untersuchungen, den Unterschied für eine Wirkung der Einstellung ansah.

Die dunkelrandigen grösseren Bläschen halte ich für Fett, wofür sie auch schon von mehreren Autoren, wie *Huschke, Theile, Kölliker,* erklärt worden sind. Die sehr kleinen blassen Bläschen halte ich für die Amylumkügelchen der Froschleber.

Zusatz. *Nasse,* der aus einer vorläufigen Mittheilung meine Entdeckung der Amylumbläschen bei Fröschen kannte, hat (l. c. pag. 97) bei Säugethieren meine Ansichten bestätigt. Auch er findet die Leber um so ärmer an Amylumbläschen je weniger Zucker in ihr durch Gährung gebildet wird.

Der Beweis für diese Auffassung liegt in folgenden Beobachtungen und Versuchsreihen:

1) Wenn man Leberzellen gesunder und kranker Winterfrösche (in denen sich kein Zucker mehr bilden kann) auf demselben Objectglas unter verschiedenen Deckgläsern mit einander bei sehr starker Vergrösserung vergleicht, so zeigen sich bei den kranken Leberzellen die grösseren Bläschen recht gut, aber sie sind durch leere Zwischenräume von einander getrennt. Von den kleinen blassen Bläschen keine Spur. Nie habe ich bei Fröschen, deren Leberzellen ausser dem Kern nur eine Art von Bläschen zeigten, bei denen Lücken [1]) zwischen den Bläschen vorhanden waren, Zucker in der Leber gefunden oder durch Fermente erzeugen können, obschon ich die Zahl der Beobachtungen sehr vervielfachte. Gegen diese kranken Leberzellen bilden die gesunden einen so auffallenden Kontrast, dass eine solche Vergleichung für die erste Untersuchung am besten empfohlen werden kann, um den Unterschied zwischen den beiden Arten von Zellenbläschen am schönsten hervortreten zu lassen. In allen Fällen,

---

[1]) Diese Lücken sind nicht ganz leer, aber es zeigen in ihnen keine deutlichen scharf contourirten Bläschen, sie sind wie mit einer verschwommenen, wolkigen, blassen, wie *V—n* sich ausdrückte, „breiartigen" Masse erfüllt. Vermuthlich die zusammengefallenen Hüllen der Amylumkörperchen, die kein deutliches Bild mehr gewähren.

wo die Leberzellen lückenlos von Bläschen erfüllt waren, konnte durch Speichel Zucker entwickelt werden.

2) Um zu untersuchen, ob diese kleinen blassen Bläschen nicht blos die Gegenwart der zuckerbildenden Materie begleiten, sondern wirklich dieselbe darstellen, wurden folgende Versuche gemacht. Stücke von gesunden Winterfroschlebern, von deren normaler mikroskopischer Beschaffenheit ich mich überzeugt hatte, wurden in gelinder Wärme mit Speichel behandelt. Nach einigen Stunden hatte sich Zucker gebildet und die Untersuchung der Leberzellen zeigte jetzt die Zahl der kleinen Bläschen merklich vermindert, es waren Lücken zwischen ihnen entstanden, die zum Theil mit schwach gelblichen Tröpfchen ausgefüllt waren, die bei Wasserzusatz grösstentheils sich allmählig lösten. Nach 18 bis 24 Stunden hatte sich noch mehr neuer Zucker gebildet. Die Bläschen waren noch mehr vermindert, die gelblichen Tröpfchen reichlicher. Nach jeder Untersuchung wurden die Leberstückchen mit Wasser abgewaschen und der Speichel erneuert. Als endlich die Zuckerbildung aufgehört hatte, war auch keine Spur der kleinen Bläschen mehr in den Leberzellen, die gelben Tröpfchen waren aber dann noch manchmal vor dem Auswaschen mit Wasser reichlich in ihnen enthalten.

Umsetzung des Leberamylums der Frösche.

3) Bei Rana und Molge untersuchte ich im Frühling, später auch bei Hemisalamandra und Pelophylax, die Leber zu der Zeit, wo sich die Zuckerentwicklung in ihr einstellt. Die zuckerhaltige Leber der frisch gefangenen Thiere zeigte die kleinen Bläschen noch in grosser Menge, obgleich nicht so reichlich und dicht aufeinander gedrängt wie im Nachwinter, und zwischen ihnen war der Raum mit gelblichen Tropfen erfüllt, die ganz denen bei der künstlichen Zuckerentwickelung glichen. Sie stellten sich hier wie dort etwas grösser dar, als die Bläschen, deren Stelle sie vertreten, und flossen hie und da zusammen. Dasselbe Resultat erlangte ich bei meinen eingefangenen Fröschen (Rana), bei denen ich auf später zu besprechende Weise das Ferment im Blute wieder hervorrief.

4) Untersucht man Batrachier in vorgerückterer Jahreszeit, wozu mir nur bis jetzt Bufo, Rana und Molge dienen konnten, da sich bei Pelophylax der Zucker eben erst zu entwickeln beginnt [1]), so

---

[1]) Und zwar entwickelt er sich Anfangs Juni nur bei den alten vollkommen geschlechtsreifen Exemplaren, die jüngeren sind noch ganz ohne Zucker.

Zusatz. Im Jahre 1858 war er bei alten Thieren schon im Mai entwickelt. Die Paarung geschah früher als gewöhnlich.

sieht man, dass die Zuckerentwicklung in der Leber wieder weniger lebhaft ist, als zur Zeit der Begattung, wo sich so viel Material angehäuft hatte. Die kleinen Bläschen liegen jetzt noch immer zahlreich und ohne starke Lücken zwischen den grösseren, aber die gelben Tröpfchen sind viel sparsamer geworden, als zur Zeit wo sich der ganze Wintervorrath in dieselben umwandelte.

Leber-amylum bei höheren Thieren.

5) Derselbe Unterschied zwischen kleineren und grösseren Bläschen findet sich wie bei Fröschen bei alten höheren Wirbelthieren, und zur genauen Untersuchung der Leberzellen muss ich hier wegen ihrer geringeren Dimensionen künstliches Licht mit einem passenden Beleuchtungsapparate anrathen. Das Verhältniss zeigt sich hier, wo das Ferment im gesunden Zustande niemals fehlt, wie bei Fröschen im Sommer- oder späteren Frühlingszustande; die kleinen Bläschen erfüllen zwar stets die Zwischenräume, sind aber nie so sehr gedrängt wie bei Fröschen im Winter und in vielen Fällen werden die gelben Tröpfchen beobachtet, wenn man die Leber auch schnell nach dem Tode untersucht. Diese Tröpfchen sind hier auch früheren Beobachtern nicht ganz entgangen. Wartete man einige Zeit nach dem Tode (und hierzu reichen im Sommer einige Stunden hin) so wurden die blassen Bläschen immer spärlicher und die gelben Tröpfchen häufiger, weil sich hier noch Zucker bildet, daher haben die Anatomen diese Tröpfchen häufiger bei verstorbenen Menschen gefunden als bei frischuntersuchten Thieren, und auf diesen Umstand Zweifel über ihr normales Vorkommen gegründet. Es ist indess zu bemerken, dass sie gerade bei Menschen und Thieren, die an schweren Krankheiten starben, welche die Zuckerbildung ganz unterdrückten, von mir nie gesehen worden sind. Auch bei Säugethieren verschwinden die kleinen Bläschen sobald die „spontane“ Zuckerbildung in der Leber ihr Ende erreicht hat und sie fehlen daher in älteren Leichen ganz. Ich fand sie noch nach 3 Tagen in der Leber eines Meerschweinchens, die in Eis eingefroren war.

Leber-amylum in Krankheiten.

Da bei Säugethieren und Vögeln, wie für die ersteren schon aus einer Bemerkung von *Bernard* hervorgeht, die Bildung und Entstehung des Zuckers mit der der zuckerbildenden Materie stets gleichen Schritt hält, so dass in Zuständen, welche den Zucker aus der Leber verschwinden machen (mit einer später zu besprechenden, künstlich herbeigeführten Ausnahme) auch die Gährung nach dem Tode niemals Zucker zu erzeugen vermag, so musste natürlich wenig Hoffnung bleiben, das Leberamylum bei den auf die

Anatomie gebrachten menschlichen Leichen zu sehen. *Bernard* hat schon gezeigt, dass beim Menschen fast alle schweren fieberhaften Krankheiten, dass bei Säugethieren alle eingreifenden Operationen den Zucker sehr bald (bis den folgenden Tag) aus der Leber verschwinden machen, und dass unter diesen Verhältnissen auch die zuckerbildende Materie fehlt. Meine Versuche haben diesen Satz nicht nur auch auf die Vögel ausgedehnt, sondern auch die Zeit bestimmt, nach welcher nach einem schweren Eingriff Zucker und Leberamylum völlig zerstört gefunden werden. Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten zeigen in dieser Beziehung, dass $3\frac{1}{4}$ bis 4 Stunden hinreichen, um alle Kohlenhydrate ganz aus der Leber zu entfernen, was auf einen äusserst raschen Umsatz hindeutet. Unter diesen Verhältnissen wird es nicht Wunder nehmen, wenn ich bis jetzt nur ein einziges Mal Zucker in der Leber des Menschen gefunden habe, und zwar bei einem Enthaupteten. Der starke Blutverlust hatte übrigens den meisten zur Zeit des Todes in der Leber vorhandenen Zucker ausgewaschen, so dass seine Menge 3 Stunden nach dem Tode bei der durch Herrn Cand. med. *Finkbeiner* vorgenommenen Untersuchung ziemlich gering war. Die Leber wurde nun sich selbst überlassen und nach 24 Stunden fand Herr *Finkbeiner* die Quantität des Zuckers merklich vermehrt. Es ist also auch für den Menschen hierdurch direkt die von *Bernard* bei Hunden gefundene „spontane“ Neubildung von Zucker nach dem Tode nachgewiesen. Zu jener Zeit (März 1856) hatte ich aber die Amylumkörperchen in der Leber noch nicht gefunden, konnte also auch nicht auf ihre Gegenwart prüfen. Seitdem habe ich aber viele menschliche Lebern ohne Zucker untersucht und niemals habe ich in denselben die kleinen blassen Amylumkörperchen angetroffen.

Bei Säugethieren und Vögeln habe ich nach allen tief eingreifenden Operationen, welche das Gesammtbefinden des Thieres sehr herabstimmten, den Zucker verschwinden sehen und niemals konnte ich dann die kleinen blassen Amylumkörperchen in den Leberzellen entdecken, niemals war aber auch dann mit oder ohne Zusatz von Gährungserregern in der Brutwärme nachträgliche Zuckerbildung zu finden. Die Leberzellen zeigten zwischen den grösseren Bläschen dann stets grosse leere Räume, und ich konnte bei mikroskopischer Untersuchung einer Säugethierleber stets vorhersagen, ob sie Zucker liefern werde oder nicht. Wem keine Winterfrösche aus den späteren Wintermonaten zu Gebote stehen, dem rathe ich zur ersten Untersuchung der Amylumkörper an,

ein gesundes und ein krankes Kaninchen zu vergleichen. Die Unterschiede waren hier stets so frappant, dass sie selbst Ungeübten in die Augen fielen, und mehrmals habe ich einem meiner Zuhörer aufgegeben bei zwei vorliegenden Leberzellenpräparaten das zuckerhaltige von dem zuckerlosen zu unterscheiden, wobei stets das Richtige getroffen wurde.

Bei der Untersuchung vieler erkrankten Thiere ist es mir vorgekommen, dass in einzelnen Fällen, wo ich die Thiere 2 bis $2\,^3/_4$ Stunden nach der Verletzung tödtete, die Neubildung von Zucker zwar schon aufgehört hatte, aber es waren noch Reste der früheren Zuckererzeugung vorhanden. Hier können zweierlei Fälle vorkommen. Man findet entweder bei der quantitativen Bestimmung mit der Fehling'schen Lösung den Zucker etwas vermindert (1 bis 1,14% bei Kaninchen, 1,20% bei einem Meerschweinchen 2 Stunden nach der Verletzung), aber die Leberzellen zeigen neben den grösseren noch einige kleinere Bläschen, die aber bei weitem nicht alle Lückenräume ausfüllen. Hier fand ich, dass die Gährung nach dem Tode die Quantität des Zuckers wieder vermehrte. Oder man findet noch etwas Zucker in der Leber aber gar keine Amylumkörnchen mehr, die demnach schon alle umgewandelt waren, und hier kann in der ausgewaschenen Leber auch durch Speichel kein neuer Zucker mehr erzeugt werden. Diesen letzteren Fall (Reste von Zucker ohne zuckerbildende Materie) sah ich bei zwei Kaninchen, denen ich bei Herausnahme der Nebennieren das Peritoneum verletzt hatte, und bei einer Corvus cornix, der eine Darmschlinge unterbunden worden war.

Leberamylum bei Winterschläfern.

Ich hatte Gelegenheit Beobachtungen an zwei Murmelthieren anzustellen, die mein Freund *—n* am Ende des Winterschlafs für seine Versuche getödtet hatte. Wenn winterschlafende Säugethiere im Winter von selbst sterben, so fehlt der Zucker in der Leber und die Amylumbläschen, wie ich mich an einem Igel zu überzeugen Gelegenheit hatte. Herr *—n* hat unter solchen Umständen die Leber bei Igeln und Murmelthieren mehrfach zuckerlos gefunden. Tödtet man aber die Thiere im Frühling vor dem Erwachen, so ist Zucker in der Leber vorhanden, jedoch in geringerer Quantität als man nach der Analogie anderer Nagethiere erwarten sollte, gleichzeitig sind die Amylumkörper in der frischen Leber sehr vermindert, so dass man keine erhebliche Vermehrung des Zuckers durch Gährung erwarten darf, und diese Vorhersage fand sich durch 2 Versuche bestättigt. Herr *—n* wird die genaueren von mir gefundenen Zahlen selbst mittheilen.

Leber-amylum bei der embryonalen Entwicklung.

Aber nicht nur alle diese Thatsachen sprechen für die genaue Proportionalität zwischen der Zuckerbildung und dem Vorhandensein der Amylumbläschen, sondern auch einige Beobachtungen aus der Entwicklungsgeschichte. Beim Rindsfoetus zeigt die Leber nach *Bernard* schon vom 4. Monate an Zucker und dieser Forscher schliesst nach seinen Beobachtungen, dass dasselbe Verhältniss des Auftretens des Zuckers sich proportional zur Entwicklungszeit bei allen Thieren so gestalten werde. Bei Säugethieren und überhaupt bei höheren Wirbelthieren habe ich hier keine genaueren Beobachtungen. Fast ausgebildete junge Kaninchen und Meerschweinchen zeigten, besonders erstere, viele Fettblasen in den Zellen der bereits zuckerhaltigen Leber (was mit den in neuester Zeit, wie ich höre, von *Kölliker* erweiterten älteren Angaben von *Gluge* übereinstimmt). Goss ich viel Aether zu, so konnte man die kleinen Amylumbläschen erkennen. Aber an den Larven von Molge und Hemisalamandra habe ich Beobachtungen gemacht, welche zeigen, dass die angeführte Meinung von *Bernard* nicht allgemeine Gültigkeit besitzt. Diese Thiere hatten zur Zeit, wo sie nicht nur das Ei längst verlassen, sondern wo sie schon alle 4 Extremitäten besassen und wo, wenigstens bei Hemisalamandra, schon die Kiemen anfingen sich zu verkleinern, noch keine Spur von Zucker in der Leber. Auch eine Tritonlarve mit vorderen Extremitäten zeigte keinen Leberzucker. Die Leberzellen hatten eine schöne runde regelmässige Form, zeigten einen sehr deutlichen runden und blassen Kern und neben ihm waren sie ganz mit Fettzellen vollgepfropft. Entfernte ich diese mit Aether, so war nichts von Amylumbläschen zu sehen. Dem entsprecheud blieb die Digestion der Leber mit Speichel ohne Resultat. Bei Hemisalamandra sind die Larven, wie *Rusconi* angibt, schon fleischfressend, es wäre aber interessant, wenn meine Beobachtungen sich auch für die Larven der schwanzlosen Batrachier bestättigen sollten, deren Untersuchung ich bisher versäumt habe. Das Thier wäre dann ohne Leberzucker so lange es Pflanzen frisst, und bekäme ihn erst mit der Fleischnahrung [1]. Es läge hierin ein schlagender Beweis, dass der

---

[1]) Oder wie mir einige Untersuchungen an sehr jungen Exemplaren von Rana und Pelophylax im schwanzlosen Zustande wahrscheinlich machen, erst lange nach dem Beginn der Fleischnahrung. Man wende gegen die Untersuchung der Leber so kleiner Frösche nicht ein, dass das Volum der Leber nicht gross genug sei, um ein sicheres Resultat zu geben, denn an einer gleich grossen Leber von Bombinator erhielt ich die schönste Zuckerreaction.

Zucker nicht als solcher von aussen zu kommen braucht. Auf die einmal von mir angestellte Prüfung einer Larve von Pelobates fuscus mit Hinterfüssen, deren Leber zuckerlos war, lege ich deshalb kein Gewicht, weil die Untersuchung erst 30 Stunden nach dem Tode geschah.

Ich habe nie den Zeitpunkt überrascht, in welcher sich beim in der Entwickelung begriffenen Thiere der Zucker in der Leber zuerst bildet, um zu bestimmen, ob seiner ersten Bildung die Entstehung von Amylumkörperchen normal vorhergeht, was ich aber bei jungen Thieren versäumte, habe ich bei Pelophylax nachgeholt, in dessen Leber ich die Entstehung von Zucker verhindern wollte und wo ich bei längerer Fortsetzung des Versuches (an 42 Thieren) endlich bei einer Reihe von untersuchten Exemplaren auch die Amylumkörperchen allmählig schwinden sah, ohne dass eine Spur von Zucker je während dieser Zeit gefunden worden wäre. Diese Thiere wurden nun in verschiedene Parthien getheilt und ein Theil davon in möglichst natürliche Bedingungen zurückversetzt und nach längerer oder kürzerer Zeit getödtet. Hier beobachtete ich, dass der Wiederkehr des Zuckers das Wiedererscheinen der Amylumkörper vorherging, und sobald diese vorhanden waren, konnte auch Speichel nach dem Tode eine proportionale Menge Zucker erzeugen. Der Versuch ist noch nicht beendet, daher ich ihn hier nicht genauer beschreibe. Auch im freien Zustande scheinen nach meinen Beobachtungen im Mai bei Pelophylax die alten Amylumkörperchen ohne Zuckerbildung aufgesogen zu werden, ehe sich nach oder zu der Paarungszeit neue bilden. Dasselbe scheint bei Hemisalamandra nach der Paarungszeit der Fall zu sein (diese letzte Angabe beruht indess auf der Untersuchung von 6 bis 8 Tagen gefangenen Exemplaren). Hingegen werden bei Rana, Bufo cinereus und viridis und wahrscheinlich auch bei Bombinator die im Winter angesammelten Bläschen im Frühling zu Zucker.

Ueber die Produkte, welche die Amylumkörperchen der Leber liefern, wenn sie im Leben ohne Zuckerbildung zersetzt werden, habe ich keine weiteren Untersuchungen angestellt. Die Leber nimmt unter diesen Verhältnissen eine sehr dunkle Farbe an und es scheint sich in ihr vielleicht Kleesäure zu bilden, das Organ ist im höchsten Grade zerreiblich und seine Abkochung mit schwefelsaurem Natron fällt aus kalischer Lösung den Kupfervitriol meistens als Kupferoxyd; oft fehlt alle Fällung. Ich will nicht unterlassen, daran zu erinnern, dass *Moleschott* in den Muskelflüssig-

keiten entleberter Frösche Kleesäure gefunden hat und ich werde später versuchen, die ursprüngliche Bildung des Leberamylum aus den Flüssigkeiten der thätigen Muskeln wahrscheinlich zu machen.

Weitere Prüfung des Leber-amylums.

Ist es nun aus allen vorhergehenden Thatsachen klar, dass die kleinen Bläschen in der Leber wirklich die Quelle des Leberzuckers sind, so fragt es sich mit welchem Rechte ich dieselben geradezu als eine Art von Amylum betrachte. Es ist sicher, dass sie mit dem Amylum sehr viele, besonders chemische, Eigenthümlichkeiten gemein haben. Es sind wie die Amylumkörnchen in dem sie tragenden Organ eingesprengte, geformte, rundliche Bläschen, welche durch alle Einflüsse in Zucker übergeführt werden, welche auch das Stärkmehl in Zucker verwandeln. Sie sind wie Amylum in kaltem Wasser ganz unlöslich, lösen sich aber allmählig bei längerem Kochen. Sie werden, wie Amylum, anfangs von Alkalien und Säuren nur wenig angegriffen.

Leber-dextrin.

Ich habe nun auch den Beweis zu führen, dass sich wie bei der Umsetzung des Stärkmehls, bei der Verwandlung der Leberbläschen in Zucker eine dem Dextrin analoge Zwischenstufe bildet. Es ist dem aufmerksamen Leser aus den früheren Erörterungen gewiss schon wahrscheinlich geworden, dass die gelben in Wasser schwerer löslichen Tröpfchen, die sich zunächst aus dem Leberamylum bilden, eine Art Dextrin darstellen, der strengere Beweis, dass auch hier eine solche Zwischenstufe vorkommt, beruht in folgenden Versuchen.

Vier zuckerlose Winterfroschlebern wurden im Mörser möglichst zerrieben und mit einer grösseren Quantität Wasser und wenigen Tropfen Speichel in einem sehr weiten Reagenzrohre, das in einem verschiebbaren Arm eines Gestelles eingeklemmt war, über einer kleinen Oelflamme mässig erwärmt gehalten. Alle Viertelstunden wurden einige Tropfen der Flüssigkeit mit der Fehling'schen Lösung untersucht. Nach 1 $^1/_4$ Stunde sah ich die erste Reduction des Kupferoxydes eintreten. Nun wurde die Hälfte der Flüssigkeit abgegossen; und um zu prüfen, ob der reducirende Körper Dextrin oder Zucker sei, mit vielem Weingeist versetzt. Es bildete sich ein Niederschlag, nach dessen vollständiger Absetzung die Flüssigkeit filtrirt wurde. Das Filtrat wurde etwas eingeengt, aber es reducirte nicht mehr die Fehling'sche Kupferlösung. Der Rückstand auf dem Filtrum war höchst unbedeutend, als letzteres aber mit Wasser ausgewaschen wurde, fand sich im Waschwasser der reducirende Körper gelöst. Die zweite Hälfte der ursprünglichen Flüssigkeit wurde eine Stunde länger erwärmt

und nun wurde der reducirende Körper oder wenigstens der grösste Theil desselben nicht mehr von Weingeist niedergeschlagen.

Ein zweiter Versuch wurde einige Tage später ganz auf dieselbe Weise mit Erwärmung, aber ohne allen Zusatz von Speichel angestellt. Durch die indifferentere Flüssigkeit hatte ich den Vortheil das etwa gebildete Dextrin ohne dessen rasche weitere Umsetzung längere Zeit, selbst bei sehr gelinder Wärme, sich selbst überlassen zu dürfen. Die Reduction zeiget sich zuerst nach $4\frac{1}{2}$ Stunden. Nun wurde die erste Hälfte der Flüssigkeit mit Weingeist versetzt, wie oben filtrirt, und das Filtrat im Wasserbad bei sehr gelinder Wärme bis beinahe zum ursprünglichen Volum eingedampft. Trotzdem war es ohne Wirkung auf Kupferoxyd, so dass also im vorigen Versuch der negative Erfolg nicht von zu grosser Verdünnung herrühren konnte. Der Rückstand aber enthielt die reducirende Substanz, die in Wasser löslich war. Die zweite Hälfte der ursprünglichen Flüssigkeit wurde mit einigen Tropfen Fehling'scher Lösung versetzt in der Kälte 18 Stunden sich selbst überlassen. Es zeigte sich nicht die geringste Reduction, die aber sogleich eintrat, als ich jetzt die Flüssigkeit erwärmte.

Wir sehen also am Anfang der Fermentwirkung vor der Entstehung des Zuckers einen reducirenden Körper gebildet werden, welcher sich in Wassser, noch nicht aber, wie später, in Weingeist löst, der das Kupferoxyd beim Erwärmen nicht aber in der Kälte reducirt, der also die Eigenthümlichkeiten des Dextrins besitzt. Ich hätte auch noch durch Kochen mit Thierkohle prüfen sollen, es war mir aber damals noch nicht bekannt, dass die käufliche Thierkohle (vielleicht durch ihren Gehalt an Kalk) beim Kochen des Dextrin zurückhält.

Prüfung auf Stickstoff.

Man erinnert sich, dass mir bei dem Versuche, das Leberamylum chemisch darzustellen, nur eine unbedeutende Spur einer staubigen Masse übrig geblieben war, welche keine weiteren Untersuchungen gestattete, als diejenigen, welche den Nachweis liefern mussten, dass ich hier wirklich die zuckerbildende Materie vor mir hatte. Jetzt wo wir wissen, dass das Leberamylum ein anatomisch geformter Körper ist, hat die chemische Darstellung, welche diesen Körper nur zerstört oder umgewandelt liefern könnte, sehr viel an Interesse verloren. Nur in einer hauptsächlichen Beziehung wäre der Besitz einer grösseren Menge jenes Körpers selbst im aufgelösten Zustande sehr wünschenswerth, nämlich um den mir noch obliegenden Beweis zu führen, dass ich es wirklich mit einer

stickstofflosen Substanz zu thun hatte. Wären die fraglichen Bläschen der Leberzellen stickstoffhaltig, so wäre meine Bezeichnung als Amylum, trotz aller übrigen Analogie, eine unstatthafte. Bei dem Mangel an genügendem Material musste ich mich mit einer unter dem Mikroskope anzuwendenden Probe begnügen, die bereits früher von *Schultze* vorgeschlagen, namentlich von *Schacht* in ausgedehnterem Masse zur Erkennung des Stickstoffgehaltes mikroskopischer Gewebselemente angewendet worden ist. Alle stickstoffhaltigen Gewebstheile nehmen nämlich, wenn man ihnen eine Zuckerlösung und dann ziemlich concentrirte Schwefelsäure zusetzt, nach kurzer Zeit eine sehr saturirte rosenrothe Färbung an [1]). Ich glaube nun keineswegs, dass diese Probe eine absolute Sicherheit gewährt, denn es gibt auch stickstofflose Körper, welche unter den angegebenen Bedingungen rothe Färbung zeigen, so z. B., wenn mich mein Gedächtniss nicht täuscht, das Terpentinöl. Kein Nhaltiger Gewebstheil der Pflanzen und Thiere lässt aber, so viel bis jetzt bekannt ist, die rothe Färbung vermissen. Die Röthung entscheidet also durchaus nicht für Stickstoffgehalt, ihre Abwesenheit aber macht es in hohem Grade wahrscheinlich, dass wir es mit einem stickstofffreien Körper zu thun haben.

Wenn ich nun Leberzellen von frisch getödteten, gesunden Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Fröschen von etwas concentrirter Rohrzuckerlösung befeuchtet mit einem Deckplättchen bedeckte, neben welches ich einen Tropfen concentrirter Schwefelsäure brachte, so sah ich bei 800facher Vergrösserung die ganze Leberzelle sich roth färben, stellte ich aber den Fokus scharf auf die kleinen Bläschen ein, so erschienen diese weiss und ungefärbt. Fasste ich den Rand dieser Bläschen scharf ins Auge, so erschien er nicht ganz weiss, sondern als ein, im Anfang der Schwefelsäurewirkung g e l b e r, später saturirt r o t h e r Ring um das Bläschen herum. Dieser saturirte, dem Bläschen eng angeschlossene Rand war unmessbar schmal. Es wird aus diesen Beobachtungen sehr wahrscheinlich, dass die Amylumkörnchen der Leber, ganz wie die der Pflanzen, einen stickstofflosen Inhalt und eine feine stickstoffhaltige Umhüllung besitzen, und wir hätten in dieser Hülle eine

---

[1]) Am längsten lassen die leimgebenden Gewebe auf diese Färbung warten, und ich vermuthe, dass sich hier erst die unter dem Mikroskop farblose Leimsüss-Schwefelsäure bildet, deren Entstehung die Reaktion gerade so verhindert wie die Veränderung des Jod seine Einwirkung auf Amylum bei Gegenwart von Speichel und andern organischen Stoffen.

neue schlagende Analogie mit den gewöhnlichen Amylumkörnern, so lange sie sich wenigstens im Innern der Pflanze befinden.

Bei der vorliegenden Untersuchung war es wichtig nur ganz frische Lebern zu nehmen, denn alte Lebern müssen bald widersprechende Resultate geben, weil sich ein grosser Theil ihres Gewebes ganz mit Gallenstoffen imbibirt, die dann überall, wo sie hindringen mit Zucker und Schwefelsäure eine rothe Färbung hervorrufen. Ferner kommt es sehr auf eine genaue Einstellung des Fokus an, denn ein Fehler in dieser Beziehung kann zu Interferenzerscheinungen Anlass geben, welche, selbst ohne allen Zusatz von Reagentien, die kleinen Leberbläschen in rothem Lichte erscheinen lassen können, gerade wie dies bei manchen sogen. „Vakuolen" mikroskopischer Organismen der Fall ist, denen ein berühmter Forscher deshalb einen rothen Magensaft zugeschrieben hatte.

Jodwirkung.

So weit gehen die Eigenschaften unserer Bläschen mit denen des Amylum parallel. Ein Hauptunterschied vom gewöhnlichen Stärkmehl tritt indess in der Einwirkung des Jod hervor. Setzt man diese Substanz zu normalen Leberzellen, so werden die Bläschen nicht blau, sondern gelb bis dunkel gelbbraun, und dieselbe Wirkung hat Jod mit Schwefelsäure. Es ist indessen bekannt, dass es mehrere Arten von vegetabilischem Stärkmehl gibt, auf die Jod nicht bläuend, sondern ebenfalls gelb- oder braunfärbend wirkt, so das Inulin und das Lichenin, von denen besonders das erstere so ausserordentlich verbreitet ist und die einzige Stärkmehlspecies der Syngenesisten ausmacht. Die Leberbläschen sind übrigens in anderer Beziehung dem gewöhnlichen Amylum wieder näher als dem Inulin, denn sie sind nicht so leicht wie dieses in Wasser löslich, und sie haben nicht, wie Inulin, die Fähigkeit bei Zusatz von Ammoniak zur warmen Lösung manche Metallsalze (z. B. von Kupfer, Silber, über Blei fehlen mir Versuche) rasch zu reduciren.

Optische Eigenschaften.

Die enorme Kleinheit der Leberbläschen hat mich bis jetzt verhindert zu untersuchen, wie sie sich gegen das polarisirte Licht verhalten, unter welchem Amylum die bekannten schiefen Kreuze zeigt. Inulin, nach der gewöhnlichen Methode aus den Wurzeln von Taraxacum dargestellt, lieferte unregelmässige Körper, die auch unter dem Polarisationsmikroskop nicht bestimmt charakterisirt waren, und keine Spur von Schichtung zeigten. Es war dies von vornherein zu erwarten, da man das Inulin nicht im natür-

lichen Zustande, sondern nur als Niederschlag aus der heissen wässerigen Lösung kennt. Es ist mir nicht gelungen, es nach *Schleiden* (Grundzüge d. wissenschaftl. Botanik I. pag. 191) durch einfaches Auswaschen darzustellen. Uebrigens spricht auch *Schleiden* bei seinem ohne vorherige Lösung dargestellten Inulin nicht von concentrischen Schichten, die ich auch bei den Leberbläschen bis jetzt nicht entdecken konnte.

Periodische Farbenveränderung der Froschleber.

Nachdem ich im Bisherigen die Amylumkörnchen der Leber besprochen, muss ich noch einmal auf die Leberbläschen der Frösche speciell zurückkommen, um eine bereits *Weber* bekannte, früher aber ganz missdeutete Erscheinung zu erläutern, welche in den bisherigen Erörterungen erst ihre richtige Erklärung findet.

E. H. Weber erzählt (Leipziger Abhandl. 1850, pag. 23), dass er mehrere Winterhalbjahre eine Menge „Frösche" (welche?) in wassergefüllten Gläsern aufgehoben. Im Februar fand er die Leber der meisten Frösche, die er tödtete, sehr dunkelroth, diese Farbe rührte daher, dass sie sehr blutreich war, und die kleinen Gallengänge (Leberzellen) zu dieser Zeit nicht so sehr mit gelben Kügelchen erfüllt waren, wie dies gewöhnlich im Frühjahr, bisweilen auch im Sommer, der Fall ist, und dass endlich in manchen Zellen jene dunkeln Pigmentkörnchen angehäuft waren, die wir bereits oben besprochen, und welche *Weber* hier als „Gallenfarbestoff" bezeichnet.

Diese Pigmentanhäufung fand *Weber* auch im Frühjahre, aber die Leber hatte dann eine auffallende Farbenveränderung erlitten, sie war, mit Ausnahme der Theile, die das Pigment enthielten, gelbbräunlich und unter dem Mikroskop, bei Beleuchtung von oben, vollkommen gelb. Bei manchen Fröschen war diese Farbenveränderung erst im Beginnen, nur die Ränder der Leber waren gelb. Bei manchen war sie schon mehr eingetreten und die Leber sah gelb marmorirt aus.

Diese Farbe entstand nach *Weber* dadurch, dass die kleinen Gallengänge (Leberzellen) mit gelben dotterähnlichen Kügelchen ganz erfüllt waren. Diese Kügelchen waren zum Theil zum Verschwinden klein und massen $^1/_{2000}$ Par. Linie und weniger, die grösseren massen $^1/_{300}$ Par. Linie und einzelne sogar $^1/_{138}$ P. L.

Weber fragt sich, wo die vielen gelben Kügelchen der Leber hinkommen, da sie nur ausnahmsweise in die Galle übertreten, und antwortet darauf mit der Vermuthung, dass die Leber der

Frösche im Frühjahre viel lebhafter als sonst der Bildung der Blutkörperchen vorstehe, und dass jene Kügelchen das Material für die Blutkörperchen abgäben. Die Blutkörper konnten dann auf ähnliche Weise in die Blutgefässe der Leber hinübertreten, wie das Thierei aus dem Eierstocke in die Bauchhöhle und in die Tuba. Als Entstehungsmaterial für diese Kügelchen selbst aber äussert *Weber* (l. c. pag. 27): „Ich vermuthe, dass die viele Lymphe, die sich während des Winters in den sehr grossen Lymphräumen angehäuft hat, zu dieser Zeit durch die Lymphherzen in grosser Menge in die Blutgefässe herüber gepumpt, und zur Bildung von Blut, Fett, Eiern und Samen benützt wird" — „so scheint die Leber der Frösche im Frühjahre bei der Bildung der Eier, des Samens und des Fettes mitzuwirken."

Weber's Beobachtungen sind ganz exakt und ich kann sie für Rana (nur diese und nicht Pelophylax scheint *Weber* vor sich gehabt zu haben) vollständig bestättigen. Nur möchte ich bemerken, dass die Leber im Februar mir nicht immer in dem Masse blutreich erschien, als sie dunkel gefärbt war. Ganz dunkle schwarzrothe Lebern erschienen mir öfters eher blutarm genannt werden zu können. Auch sagt *Stannius* (Verjüngungsvorgänge pag. 10) von der Leber von Bufo: „Letztere, von schwarzbrauner Farbe, enthielt im Februar äusserst wenig Blut und sehr wenig Blutgefässe." Die gelbe Färbung der Froschleber im Frühlinge entsteht aber nach meinen Beobachtungen gerade so wie die gelbe Farbe eines Stückes Winterleber, das man eine kurze Zeit bei mässiger Wärme in Speichel oder in pankreatischem Safte digerirt hat, und die gelben dotterähnlichen Körperchen sind nichts anderes als die Leberbläschen im Uebergang zu löslichem Zucker, wie ich dies oben beschrieben habe. In der That ist die zuckerlose Leber der Frösche stets dunkel gefärbt, mag nun der Zucker wie im Winter noch nicht gebildet, oder mag er im Frühling oder im Sommer durch längere Krankheit aus der Leber wieder gänzlich verschwunden sein. Im Frühling, wo sich bei Rana die grosse Menge von Bläschen plötzlich zu Dextrin umbildet, wird die Leber mehr oder weniger gelb, im Sommer, wo die gelben Tröpfchen mehr vereinzelt sich finden, hat die Leber eine hellere rothe Farbe als im Winter. Oefters habe ich zu derselben Zeit Frösche mit noch dunkeler und Frösche mit gelbmarmorirter und andere mit gelber Leber gefunden. Bei der Untersuchung zeigten die ersteren noch gar keinen Zucker, die zweiten mässig viel und die dritten sehr reichlich Zucker. Man kann diese Beobachtung im Früh-

Die Farbenveränderung beruht auf Zuckerbildung.

linge sehr leicht wiederholen, wenn man Individuen verschiedenen Alters aufsucht, da nach meinen Beobachtungen sich der Leberzucker bei den jungen später bildet als bei den alten. Rana oxyrhyncha zeigt, wie ich in früherer Zeit gesehen (sie kommt an meinem jetzigen Aufenthalte nicht vor), die Farbenveränderung etwas später als temporaria. Bei Rana agilis Thomas war bei einem lebenden Weibchen, das mir durch die Post von Nantes geschickt wurde, die Leber schon im Februar hell und zuckerhaltig, und der Februar ist für diese Thiere auch schon die gewöhnliche Paarungszeit. Aber nur bei Rana und Bufo zeigt sich der Farbenwechsel im Frühlinge, bei Pelophylax, wo die Zuckerbildung erst spät im Sommer auftritt, bleibt im Frühlinge die Leber dunkel und erst gegen Ende Juni wird sie marmorirt und zeigt Zucker.

Zusatz. Im Jahre 1858 trat schon im Mai diese Veränderung ein.

Bei den jungen Exemplaren ist sie aber im Juli noch dunkel und zuckerlos. Eine erwachsene Rana alpina Laur. (nach der Schädelbildung wohl nur eine Varietät von temporaria und nicht zu verwechseln mit Rana alpina Fitz. und des Wiener Museums), die *Heyden* Ende Juli gefangen, zeigte mir noch eine dunkele Leber und keinen Zucker, als ich später die in starkem Weingeist aufgehobene Leber prüfte. Ich werde gelegentlich diese und ähnliche Verhältnisse der Rana alpina ausführlicher an einem andern Orte erörtern. Ueber die Farbenveränderung der Leber bei den geschwänzten Batrachiern habe ich keine genauere Beobachtungen an frisch gefangenen Exemplaren. Ich weiss nur, dass sie wie die Zuckerbildung bei Molge früher eintritt als bei Hemisalamandra.

Zusatz. Im Winter 1857—58 trat bei meinen Fröschen das Verschwinden des Zuckers viel früher, schon Anfangs Dezember ein.

Eine analoge und umgekehrte Farbenveränderung tritt in der Mitte des Winters ein, schneller bei Rana, allmähliger und langsamer bei Pelophylax, wenn der Zucker verschwindet. Bei andern Amphibien habe ich diese Phase nicht beobachtet. Hingegen fiel es mir auch bei Säugethieren oft auf (und zuerst und am deutlichsten bei zwei Igeln), dass die Leber durch den Mangel der gelblichen Tröpfchen im Ganzen dunkler aussieht, wenn man die Thiere vor dem Tode durch einen eingreifenden Versuch in einen krankhaften Zustand versetzt hat, der den Zucker der Leber verschwinden macht.

Ueber andere physiologische Farbenveränderungen der Vogelleber, die mit Schwankungen des Zuckergehaltes parallel gehen, habe ich kaum genügende Erfahrungen gesammelt. Ich will sie deshalb blos hier andeuten.

Wahrscheinlicher Einfluss des Leberdextrines auf die Ergebnisse der optischen Prüfung.

Wir haben oben bereits gezeigt, dass während der ersten Entstehung des Zuckers in der Amylum enthaltenden Froschleber durch künstliche Fermente sich ein Körper bildet, welcher dem Dextrin analog ist, und die gelben Tröpfchen, welche in dieser Zeit in den Leberstücken gefunden werden, scheinen dieses Dextrin zu repräsentiren. Hierauf deutet wenigstens, abgesehen von der Reihenfolge der Veränderungen auch ihre geringere Löslichkeit in Wasser hin. Da nun auch der physiologischen Zuckerbildung solche gelbgefärbten Tröpfchen vorhergehen und mit ihr gleichzeitig sind, so wird sich auch in der Leber stets neben dem Zucker eine Quantität Dextrin vorfinden und dem Leberdekokt sich beimischen. Leider habe ich noch nicht die Zeit gefunden über diesen Gegenstand tiefer eingehende Versuche zu machen. Das Kochen mit mit Kohle wird dieses Dextrin grösstentheils entfernen, aber wegen der hierbei nöthigen Auswaschungen wird die Flüssigkeit stets verdünnter werden und die Controlle erfordert daher sehr zeitraubende Eindickungen. Dass aber im blosen Dekokt einer frischen zuckerhaltigen Leber Dextrin vorkommt, darauf scheint ein von mir angestellter Versuch an der Leber von Falco tinnunculus hinzudeuten, wo aus dem klaren durch Zusatz von schwefelsaurem Natron gewonnenen Leberdekokte durch Alkohol eine trübe grauliche Masse gefällt wurde, die wässrige Auflösung dieser auf dem Filtrum gesammelten Masse fällte sich abermals durch Kalkwasser und der aus diesem gewonnene ausgewaschene Rückstand reducirte noch das schwefelsaure Kupferoxyd bei geringem Erwärmen. Hätte der Alkohol trotz des anwesenden Wassers hier nur Zucker gefällt, so wäre die Kalkverbindung in Wasser löslich gewesen, und Salze hätten die Trommer'sche Probe nicht bestanden.

Diese Anwesenheit einer dem Dextrin analogen Substanz, die man mit dem Zucker der Leber identificirt hat, ist zwar physiologisch von keiner Wichtigkeit, aber es ist wenigstens darauf hinzudeuten, dass sie unsere verschiedenen quantitativen Zuckerproben beeinträchtigen kann. Vor allem die optische Probe durch den Polarisationsapparat muss ein viel zu grosses Resultat geben, wenn dieses Dextrin, gleichwie das aus Amylum gewonnene, ein so sehr viel stärkeres Rotationsvermögen als Zucker besitzt. Das Rotationsvermögen des reinen Dextrins verhält sich zu dem

des Harnzuckers nach *Zamminer* wie 13,9 zu 5,3 (Physikal. Chemie pag. 424). Wenn dies Verhältniss auch nur annähernd für die als Zucker betrachteten Substanzen in der Leber bestände, wie bedeutend müsste dann eine Spur Dextrin auf die quantitative Bestimmung mit dem Polarisationsapparate einwirken. Leider kann ich hier einige sich von selbst aufdrängende Versuche aus Mangel eines geeigneten grösseren Polarimeters nicht ausführen.

Aber auch die Trommer'sche Probe wird vielleicht nur nach Entfernung des Dextrines genaue Resultate liefern können, da wir noch nicht wissen, ob die Reductionskraft des Dextrines gleich ist der des daraus gebildeten Zuckers, wie dies in der jetzt üblichen Weise der quantitativen Analyse stillschweigend angenommen wird. Die reducirende Kraft könnte möglicherweise beständig sich ändern, je nachdem das Dextrin sich dem Zucker mehr und mehr nähert, so dass eine bestimmte Zahlenangabe vielleicht gar nicht zu machen ist.

Es versteht sich von selbst, dass auch bei der Gährungsprobe das Dextrin nicht vom Zucker zu unterscheiden ist, da in der Zeit bis die Gährung beendet ist, auch das Dextrin sich unter dem begünstigenden Einfluss des Fermentes in Zucker, resp. in Kohlensäure und Weingeist umgesetzt hat.

B. Das zuckerbildende Ferment.

Es ist bereits oben ausführlich gezeigt worden, dass die zuckerbildende Substanz und ihr Ferment von einander unterschieden werden müssen und wir haben die erstere ausführlich betrachtet. Nun ist es unsere Aufgabe auch das letztere, so gut es angeht, näher zu bestimmen und seine Quelle aufzusuchen. Wenn auch alle thierischen Substanzen das Vermögen besitzen, nach längerer Zeit und während ihrer Zersetzung Amylum in Zucker überzuführen, so ist die Frage nach dem besonderen zuckerbildenden Ferment im Thierkörper dennoch eine berechtigte. Dies wird zunächst durch die bereits weitläufig erörterten Thatsachen bewiesen, aus denen hervorgeht, dass im lebenden Körper das Ferment unter gewissen Bedingungen fehlen kann. Wenn auch die Zersetzung thierischer Theile ein Ferment liefert, so muss dieses ein anderes sein als jenes, welches in der gesunden Leber thätig ist, weil die Zersetzung im lebenden Körper nie so weit geht wie das Zustandekommen der Zuckerbildung es erforderte, und besonders weil das normale Zuckerferment im Thierkörper viel rascher und energischer wirkt, als todte eiweisshaltige Flüssigkeiten. Der Be-

Es ist eigenthümlicher Art.

weis hiefür liegt in der Thatsache, dass bei Nagern, bei denen die Neubildung des Zuckers durch Krankheit verhindert ist, wie wir gesehen haben, schon nach drei bis vier Stunden alle glykogene Substanz der Leber nicht nur bereits umgewandelt, sondern das Umwandlungsproduct bereits aufgesogen worden ist, während ein ausgewaschenes und in Wasser einer mässigen Wärme (24—28°) ausgesetztes Leberstück, das also von einer warmen sich zersetzenden Eiweisslösung umgeben ist, mehr als 20 Stunden braucht, bis nur aller Zucker gebildet ist. Ferner beweisen die Existenz eines besondern Fermentes jene Versuche, in welchen ich nachgewiesen, dass, ehe eigentliche Fäulniss eintritt, nur das Blut solcher Thiere Zucker in der amylumhaltigen Leber erzeugt, in deren eigenen Leber bereits Zucker gebildet wurde, das Blut gesunder Winterfrösche aber trotz seines sonstigen normalen Verhaltens in den ersten 9—10 Stunden keine Zuckergährung hervorrufen kann. Wie der Zucker vom Ferment, so ist auch unter gewissen Bedingungen das Ferment im lebenden Körper vom Zucker isolirbar. Wir haben gesehen, dass oft nach Krankheiten der Thiere der Leberzucker fehlt, und mit ihm die zuckerbildende Substanz. Bringt man aber die zu einem Brei zerriebene Leber oder das Blut eines solchen Thieres mit der gepulverten Leber eines Winterfrosches zusammen, so wird in der letzteren rasch Zucker gebildet. Stellt man nun den Gegenversuch unter denselben Verhältnissen mit der zerriebenen Niere oder der Milz jenes Thieres an, so dauert es lange bis Zucker in der Froschleber entsteht, der nur langsam zunimmt. Die Differenz ist besonders im Winter und bei kalter Temperatur auffallend. Also fehlt nach Krankheiten wohl der Zucker, aber nicht, wenigstens in den ersten 3 Tagen nach der Verwundung des Thieres, das zuckerbildende Ferment. Das Blut sowohl als die Leber müssen hier einen Gährungserreger enthalten, der in Milz und Niere nicht in dem Masse vorkommt, während die Gährung, welche während der Zersetzung von allen thierischen Substanzen hervorgerufen wird, wie es scheint (specielle Versuche sind allerdings wünschenswerth) nicht an gewisse Organe vorzugsweise geknüpft ist. Es bestünde zwischen der Zuckerbildung durch jenes Ferment und der durch Fäulniss der meisten animalischen Theile ganz dasselbe Verhältniss, wie zwischen den letzteren und der Zuckerbildung durch Speichel oder pankreatischen Saft. Die Umwandlung, welche das Amylon durch die letzgenannten Flüssigkeiten erleidet, ist bekanntlich auch in einer specifischen Eigenthümlichkeit der letzteren zu suchen.

Beweis für die Existenz eines besondern Fermentes durch Saturation.

Wenn aber ein besonderes Ferment für die Zuckerbildung im Innern des Körpers vorhanden ist, und nicht etwa der besonders rege Stoffwechsel in Blut und Leber deren vorzügliche und schon im Leben hervortretende Fähigkeit zur Zuckerbildung bewirkt, so dürfte, glaubte ich, die Möglichkeit vorliegen, dieses Ferment, zwar nicht zu isoliren, aber im lebenden Körper so zu neutralisiren, dass bei vielleicht ungestörter Gesundheit des Thieres, die Zuckerbildung in der Leber stillsteht, und der amylumartige Stoff in grösserer Menge in derselben sich ansammelt. Man möchte dann durch das Experiment bei Säugethieren einen analogen Zustand vorübergehend erzeugen können, wie er bei Fröschen in der zweiten Hälfte des Winters auftritt. Dieser Idee lag die, durch die Erfahrungen an Winterfröschen gerechtfertigte Voraussetzung zu Grunde, dass die Erzeugung jenes Fermentes keine unbegränzte, und dass sie mit einer sonst normalen Blutbildung nicht unzertrennlich verbunden sei. Es war klar, dass, um das Ferment zu neutralisiren, man eine so grosse Menge gährungsfähiger Substanz in's Blut einführen musste, dass an jedem Punkte der Blutbahn das Ferment, durch die sich ihm darbietende Gelegenheit zur Umsetzung vorkommen aufgezehrt, und so durch das Blut der Leber kein Ferment mehr zugeführt würde. Da aber jedes Theilchen Ferment bis zu seiner Erschöpfung eine ungeheure Menge geeigneter Substanz umzusetzen vermag, so musste die Quantität der einzuführenden gährungsfähigen Substanz eine wahrhaft enorme sein. Um ein zuckerbildendes Ferment zu neutralisiren, mussten aber der Zuckergährung fähige Substanzen injicirt werden. Da sich nun in dem Augenblick, wo etwa das Ferment verschwunden sein könnte, noch viel Zucker im Blute, folglich auch in der Leber befindet, so durfte man das Thier nicht sogleich tödten, sondern abwarten bis mit dem Harn kein Zucker mehr entleert wird. Dieser Zeitpunkt entspricht dem, in welchem das Blut weniger als 0,28 % Leberzucker enthält. (*Becker* gibt eine höhere Zahl, nach meinen Versuchen ist die angegebene für Kaninchen das Maximum). Bei einem solchen Zuckergehalt der Blutes bildet sich aber schon wieder neues Ferment und folglich neuer Leberzucker, so dass ich im günstigsten Falle, bei Realisirung aller meiner theoretischen Voraussetzungen, hoffen durfte, als Resultat meiner Einspritzungen von Kohlenhydraten, eine Leber zu finden, in welcher der Zuckergehalt noch sehr unter dem physiologischen Mittel steht und in der die Quantität der Amylumbläschen sehr vermehrt ist.

So weit ist die Sache theoretisch richtig, der praktischen Ausführung des Versuches stehen ungeheure Schwierigkeiten entgegen. Man durfte das Kohlenhydrat nicht in der nöthigen Menge auf einmal einführen, weil erstens die erforderliche Quantität vielleicht bei weitem die der Blutmenge des Thieres übersteigt, und weil, wenn auch das Thier die Einspritzung vertragen hätte, das Blut sich des überflüssigen Stoffes dann sehr schnell in die Excrete entleert hätte, so dass das Meiste der Wirkung des Blutfermentes ganz entgangen wäre; das Blut musste längere Zeit anhaltend mit dem Kohlenhydrat gesättigt, aber nicht plötzlich allzusehr übersättigt sein. Um dies zu bewirken war es nöthig die Einspritzung mehrere Tage lang und zwar je nach der Reichlichkeit der Urinentleerung 3, 4 oder 5 Male täglich zu wiederholen. Es musste also eine und dieselbe Vene öfters zur Injection gebraucht werden. Dabei, und dies war das Schwierigste, musste die Operation so schonend und so wenig eingreifend ausgeführt werden, dass das Thier dabei gesund und munter blieb. Denn wenn das Thier erkrankte, so würde die Leber schon aus diesem Grunde zuckerlos werden, weil dann kein Leberamylum mehr entsteht. Alle bisherigen Erfahrungen aber, sowohl *Bernard*'s als die meinigen haben gezeigt, dass wenn sich in der Leber der Zucker durch Erkrankung vermindert, die Gährung nach dem Tode keinen Zucker mehr erzeugt, ferner fand ich dann die Leberzellen stets ohne Amylumbläschen. In dem hier zu bewirkenden Falle von Zuckerverminderung aber mussten die Leberzellen reich an Bläschen sein und die Gährung nach dem Tode musste in der zuckerarmen Leber wieder eine der Norm gleiche, oder sie sogar übersteigende Zuckerquantität erzeugen. Diese Kriterien schützten mich also vor dem Irrthum, die so sehr zu befürchtende Wirkung der Erkrankung mit der der künstlich zu erzielenden Fermentarmuth zu verwechseln.

Die Paradoxie und die Kühnheit, welche in der Hoffnung liegt, gerade durch Einführung solcher Substanzen in die Blutbahn, von denen Manche die Entstehung des Leberzuckers herleiten, seine Quantität zu vermindern, ermuthigten mich allen diesen Schwierigkeiten entgegen zu treten, und trotz einer grossen Anzahl misslungener Versuche auf diesem Wege zu beharren, bis es mir endlich gelang, wenigstens die richtige Methode des Experimentes aufzufinden. Ich ging am Anfange dieser Bestrebungen von der seitdem aufgegebenen Ansicht aus, dass wahrscheinlich dasselbe Ferment, welches aus dem Leberamylum den Zucker bildet, denselben auch wieder zerstört, so dass die Zuckerbildung nur ein heraus-

Injectionen von Zucker.

gegriffener Punkt aus einer weitergehenden Metamorphosenreihe sei, wie etwa der pankreatische Saft oder faulender Käse aus Amylum Zucker bildet, um ihn sogleich weiter in Milchsäure überzuführen. Von diesem Standpunkte glaubte ich meiner Aufgabe genügen zu können, wenn ich dem Blute beständig Zucker in übergrosser Quantität zuführte, so dass das Ferment völlig darin aufgehen müsse, diesen Zucker, so lange er sich in der Blutbahn befindet, zu zerstören. Ich versuchte die Ausführung zunächst durch ausschliessliche Fütterung mit sehr zuckerreicher Nahrung, der ich künstlich noch eine grosse Menge Zucker beimischte. Meerschweinchen und Kaninchen wurden auf diese Weise nur mit gezuckertem Mohrrübenbrei gefüttert, und ich konnte, wie bereits früher *Polli*, bemerken, dass, der Annahme mehrerer Schriftsteller entgegen, bereits den ersten Tag so viel Zucker mit der Nahrung aufgenommen wurde, dass er in den Urin überging. So setzte ich die Sache fort, bis am 6.—8. Tage die Thiere die zuckerreiche Nahrung verweigerten, und in Ermangelung anderer Nahrung an Holzstücken in ihrem Behälter zu nagen anfingen. Ich untersuchte nun ob im Blute das Ferment verschwunden sei, indem ich eine Quantität Dextrin in die Jugularvene einspritzte, aber es kehrte als Zucker und nicht als Dextrin im Harn wieder. Das umbildende Ferment war also noch vorhanden. Diese Probe machte ich nachdem die Thiere einige Zeit ohne Nahrung geblieben und nachdem ich auch schon während der Zuckerfütterung der Meerschweinchen überzeugt hatte, dass eine dreistündige Abstinenz genügte, den mit der Nahrung eingebrachten Zucker wieder aus dem Harn verschwinden zu machen.

Ich musste mich also entschliessen, den Zucker auf andere Weise als mit der gewöhnlichen Nahrung beizubringen. Injectionen in die Blutgefässe so oft zu wiederholen schien mir schwierig und gefährlich, ich versuchte also Meerschweinchen, die keinen Zucker mehr fressen wollten, denselben durch eine Art von Schlundsonde in den Magen oder durch ein Klystier in den Darm zu spritzen. Die ersten Male ging die Sache an, aber die Operation wurde wegen des stets vermehrten Sträubens der Thiere immer gewaltsamer, musste daher die Thiere stets mehr angreifen. Ich setzte die Sache fort bis die Thiere traurig wurden und starben. Begierig untersuchte ich die Leber, und ich glaubte schon das Ziel möglicherweise erreicht zu haben, als ich fand, dass ihr Zuckergehalt bedeutend abgenommen hatte, ja in einem Falle verschwunden war. Aber Mikroskop und Gährungsprobe enttäuschten mich. Die Leber-

zellen zeigten grosse Lücken. Der Zuckergehalt der Leber, weit entfernt nach dem Tode wieder zuzunehmen, nahm beständig ab. Nur die Krankheit der letzten Tage war die Ursache des Zuckermangels.

Nach einer Reihe mehrfach variirter fruchtloser Versuche stand ich indessen von den Zuckerinjectionen ab, weil ich seitdem erkannt hatte, dass der Vorgang, durch welchen im Thiere der Zucker zerstört wird, von der Entstehung desselben aus Amylum völlig unabhängig ist. Ich musste also solche Kohlenhydrate einbringen, welche der Bildung des Zuckers vorhergehen, Amylum oder Dextrin. Fütterung mit Amylum, dem eine grosse Menge Dextrin beigemengt war, blieb fruchtlos, die Thiere nahmen immer nur eine beschränkte Quantität auf, mochte ich nun diese Nahrung ausschliesslich reichen oder mit geringer zeitweiliger Einschiebung anderer Pflanzenkost. Der Harn wurde reich an Zucker, aber nie vermochte ich Dextrin in demselben nachzuweisen, so lange das Thier freiwillig frass. Das Ferment war also auch auf diesem Wege nicht zu neutralisiren. Ich versuchte nun, durch frühere Erfahrungen von der Schädlichkeit einer längeren Anwendung der Schlundsonde bei Kaninchen und Meerschweinchen belehrt, mehrmals täglich Mengen von Dextrin in's Zellgewebe einzuspritzen, um es so gleichsam fortwährend und allmählig in's Blut überführen zu lassen. Durch kleine Oeffnungen in der Haut des Rückens und des Bauches wurden 3 bis 4 Mal täglich je zwei Grammes mässig gesättigter lauwarmer Dextrinlösung injicirt. Anfangs ging alles gut, aber den dritten Tag entstand gewöhnlich eine Art Oedem, die Thiere verloren die Fresslust, ihre Temperatur sank bedeutend und sie starben. Die Harnausleerung war kurz vor dem Tode sehr spärlich geworden, die letzte reichlichere Entleerung aber, einige Stunden vor dem Tode, enthielt noch Zucker, das Ferment musste also noch bestanden haben. Die Leber war nach dem Tode fast ohne Zucker, aber auch ohne zuckerbildende Substanz. Ich hatte wieder nur die Wirkung der Krankheit.

Dextrin in den Magen und ins Zellgewebe.

Einer war jedoch unter diesen missglückten Versuchen, der meine fast erlöschende Hoffnung wieder aufs Neue anfeuerte. Ein Meerschweinchen, dessen Haut schon an manchen Stellen von häufig wiederholten Dextrininjectionen durchbohrt war, hatte am dritten Tage zwar seine Munterkeit verloren, zeigte sich krank, und frass sehr wenig, lebte aber nichtsdestoweniger bis zum fünften Tage fort. Ich unterliess nicht die Einspritzungen fortzusetzen

und der Harn, der früher immer grosse Mengen Zuckers enthalten, zeigte am Abend des vierten Tages fast nur Dextrin und kaum eine Spur Zucker. Den Morgen des fünften Tages starb es gerade als ich es in ein zum Auffangen des Urins bestimmtes Glas auf ein enges Gitter gesetzt hatte. Die Leber war ganz ohne Zucker, aber auch ohne zuckerbildende Substanz. Es war also hier gelungen, das Ferment endlich unthätig zu machen, freilich erst zu einer Zeit, wo die Krankheit die zuckerbildende Substanz der Leber schon zerstört hatte. Dass die Neutralisirung des Fermentes eine Wirkung der Injection und nicht der länger dauernden Krankheit war, wird daraus sehr wahrscheinlich, dass ich in anderen Versuchen nach eingreifenden Operationen die Thiere oft viel längere Zeit in krankem Zustande und bei gänzlicher Verweigerung der Nahrung erhalten habe, ohne dass das Ferment im Blute unwirksam geworden wäre. An demselben Tage, an dem das eingespritzte Dextrin bei diesem Thiere unverwandelt im Harn wiederkehrte, spritzte ich einem andern Dextrin ein, dessen Tod ich schon seit 4 Tagen in Folge von Durchschneidung der Nierennerven erwartete, und der blutige Harn zeigte sich bald mit Zucker überfüllt.

Injection in's Blut.

Um aber zu einem völlig befriedigenden Resultate zu gelangen, musste ich nothwendig einen andern schonenderen Weg einschlagen und ich versuchte nun Injectionen in die Blutgefässe zu machen. Aber wie ich im Voraus befürchtet, waren die ersten Kaninchen, bei denen ich dasselbe Gefäss immer nur zu zwei bis drei Injectionen benutzte, sehr bald erkrankt. Ich musste suchen, nur mit einer Wunde auszukommen, und mir durch eine und dieselbe Vene einen beständig offenen Weg in's Blutgefässsystem zu bahnen. Was ich anfangs für unmöglich hielt, gelang an einigen mittelgrossen geduldigen Kaninchen. Die Jugularvene wurde nur von vorne blosgelegt, damit das gewöhnlich so hindernde Drehen des Gefässes beim Versuch die Spritze in eine ältere Oeffnung einzuführen vermieden würde. Die Bloslegung war aber eine sehr genaue, alles umgebende Zellgewebe wurde vorn entfernt. Nachdem die Vene oberhalb und unterhalb der blosgelegten Stelle unterbunden war, wurde der Länge nach das Gefäss geöffnet und ein Strohhalm eingeführt, der zwei Stunden liegen blieb. Nun wurde die untere Ligatur weggenommen. Es trat kein Blut aus der Oeffnung. Jetzt wurde die erste Einspritzung von Dextrin gemacht, und dann die untere Ligatur wieder zugezogen. Die Ränder um die Oeffnung waren wie etwas angeschwollen und diese

war stets deutlich zu sehen. So wurde von drei zu drei Stunden fortoperirt und nach 12 Stunden bedurfte ich der untern Ligatur gar nicht mehr. Das Gefäss hatte sich so verengt, dass, ausser bei Respirationsstörungen, kein Blut aus demselben mehr austrat und keine Luft eintreten konnte. Für die Spritze aber blieb es wegsam. In späteren Versuchen lernte ich mir die Sache noch dadurch erleichtern, dass ich die Ränder der Gefässöffnung mit etwas Salpetersäure betupfte. Nach mehrfachen Missgriffen, in denen ich zu viel sehr concentrirte warm bereitete Dextrinlösung eingespritzt und so das Thier ebenfalls in einen krankhaften Zustand versetzt hatte, gelang es mir ein Thier zu finden, das täglich eine viermalige Einspritzung von je $3\frac{1}{2}$ bis 4 Grammes einer Lösung von Dextrin mit löslichem Amylum in dieselbe Gefässöffnung bis zur Mitte des vierten Tages sehr gut ertrug. Der Harn enthielt am 4. Tage, nachdem er mit viel Beinschwarz gekocht und durch dasselbe filtrirt worden war, n u r s e h r w e n i g Zucker, der frische Harn aber reducirte sehr viel Kupferoxyd. Das Thier war stets munter und hatte immer mit vielem Appetit gefressen. Nur am 4. Tage um 9 Uhr schien mir der Appetit etwas abzunehmen, ich machte ihm daher keine Dextrininjectionen mehr und tödtete es um 1 Uhr durch einen Stich in's verlängerte Mark.

Gleich nach dem Tode wurde abgewogen Lebersubstanz 3,573 Grammes. Diese wurden mit schwefelsaurem Natron ausgekocht, verdünnt, bis zu einem Filtrat von 42,5 Cubikcentim. 9,5 C.C. des Filtrats reduciren 1,4 C.C. Fehling'scher Lösung. Dies entspricht einer Menge von 0,83 % Zucker in der Leber. Die Leberzellen enthalten 8 Stunden nach dem Tode sehr viele Amylumbläschen.

Die Leber wurde bei einer mittleren Temperatur von 16° sich selbst überlassen.

19 Stunden nach dem Tode: 1,003 Gr. Leber reduc. 3,6 C.C. Fehl. Lösung = 1,8% Zucker in der Leber.

22 Stunden nach dem Tode: 1,17 Gr. Leber verdünnt auf 46 C.C. Flüssigkeit. 7,5 C.C. der Flüssigkeit reduc. 1,2 C.C. Fehl. Lösung. Dies entspricht 2,46% Zucker in der Leber. Die Lufttemperatur war seit dem Morgen auf 22° gestiegen.

27 Stunden nach dem Tode: 0,769 Gr. Leber erforderten 4,7 C.C. Fehl. Lösung = 3,051% Zucker.

Dies war das bemerkte Maximum, denn nach abermal. drei Stunden hatte die Zuckerquantität wieder bedeutend abgenommen.

Wie man sieht, entspricht dieser Versuch allen Anforderungen, da unsere Kaninchen im Allgemeinen wenig über 2 % Zucker in

der Leber enthalten. (*Bernard* fand nur ein Mal als Maximum 2,66 %, sonst immer unter 2 % und über 1,50 %. *Stockvis* soll einmal 2,17 % gefunden haben). So ist die gleich nach dem Tode beobachtete Zahl von 0,83 % viel unter der Norm. Durch die Fermentation aber wurde diese Zahl viel über das Normale hinausgesteigert. Es fehlte also am Fermente und nicht an der gährungsfähigen Substanz. Der Zuckergehalt der Leber gleich nach dem Tode ist aber eigentlich noch kleiner als er hier nach der Fehling'schen Probe angegeben, denn das in die Leber eintretende Blut enthielt, wie ich mich überzeugt hatte, noch 0,135 % reduc. Substanz vom eingespritzten Dextrin herrührend.

0,923 Gr. Pfortaderblut reduc. 0,25 C.C. Fehling'scher Lösung = als Zucker berechnet 0,135 %.

Diese 0,135 % Zucker des Blutes waren also im Leberblute schon von vorn herein enthalten und mussten eigentlich bei der Schätzung des Zuckergehaltes der Leber abgezogen werden; was aber genau oder nur annähernd auszuführen nicht möglich ist, da wir in der Leber das quantitative Verhältniss von Blut zu fester Substanz nicht kennen.

Leider ist mir seitdem kein ähnlicher Versuch mehr gelungen. Die Thiere erkrankten vor der Saturation des Fermentes, da die Injection bei allen diesen jüngeren Kaninchen viele Schwierigkeiten bot und alte waren in den letzten Wochen hier nicht mehr zu haben.

Zusatz. Um diesen Versuch anzustellen habe ich mich in neuerer Zeit der Frösche bedient, die ich einige Tage lang in ganz concentrirter Dextrinlösung badete, dann in ein sehr grosses Gefäss mit Wasser that, das mehrmals den Tag erneuert wurde, um das noch im Frosche enthaltene Dextrin auszuwaschen. Die Frösche schienen sich im Dextrinbade und nach demselben vortrefflich zu befinden, aber wenn ich jetzt die Leber untersuchte, so enthielt sie keinen Zucker mehr, aber viel angehäuftes Glykogen. Der Diabetesstich, einen oder mehrere Tage nach dem Verlassen des Dextrinbades ausgeführt, brachte wohl Eiweiss aber niemals Zucker in den Urin.

Obwohl ich diesen Versuch sehr oft und ohne Ausnahme mit gleichem Erfolg angestellt, obwohl ich andere mit den gebadeten gleichzeitig eingefangene Frösche zur Controlle verglich, bei denen der Diabetesstich noch gelang, so möchte ich aus meinen Erfahrungen noch keinen bestimmten Schluss ziehen, da die Frösche, welche

wir hier in Bern erhalten, durch den längeren Transport abgemattet, alle sehr leicht durch unbedeutende Eingriffe den Zucker verlieren, und ich beschränke mich darauf, andere, in dieser Beziehung günstiger gestellte Physiologen zu ersuchen, diesen gewiss sehr interessanten Versuch einer weiteren Prüfung zu unterwerfen.

Es dauerte über 14 Tage bis die Dextrinfrösche wieder diabetesfähig wurden.

Chemisch ist das Ferment nicht darzustellen.

Im vorigen Versuche ist, wie mir scheint, die Existenz eines besonderen Fermentes ausser allen Zweifel gesetzt und es fragt sich, ob man dasselbe chemisch isoliren kann. Hiermit wird es vermuthlich ganz ähnlich gehen wie mit den Fermenten anderer thierischer und vegetabilischer Theile. Das Ferment ist durch Weingeist, wie es scheint, zu praecipitiren und in Wasser wieder zu lösen. Man kann wenigstens eine Amylum umwandelnde Substanz erhalten, wenn man eine erkrankte Leber, in der kein Zucker, kein Amylum, wohl aber das Ferment noch enthalten ist, in Scheiben schneidet und auspresst. Der herabfliessende Saft wird in einer Schale aufgefangen, schnell mit Weingeist versetzt und filtrirt. Der Rückstand wird mit kaltem Wasser behandelt. Das Wasser löst eine fermentirende Substanz auf, die aber nicht rein ist, die sich jedoch selbst bei mässiger Temperatur zu schnell verändert, als dass es möglich gewesen wäre, sie weiter zu analysiren. Dass man hier keinen einfachen Stoff vor sich hat (selbst abgesehen von den Salzen), davon kann man sich leicht durch Behandlung mit Tannin und dann mit Bleiessig überzeugen. Man wird dabei die interessante Wahrnehmung machen, dass in dem Filtrate noch ein dem Chondrin in hohem Grade analoger, wenn nicht mit ihm identischer Körper enthalten ist. Uebrigens sind die andern thierischen Fermente, wie erwähnt, in demselben Falle, und sie sind alle noch nicht eigentlich rein dargestellt worden. Ausserdem scheint das Ferment durch den Weingeist wesentlich beeinträchtigt zu werden, denn das wässerige Filtrat des Rückstandes wirkt auf die Winterfroschleber viel schwächer ein als die frische Leber. Selbst wässriger Weingeist schwächt seine Thätigkeit, wie man sich sehr leicht überzeugen kann, wenn man ein Stück Leber, das Amylum und Ferment enthält, in wässerigen Weingeist (5 Wasser auf 1 Weingeist) legt und ein anderes Stück derselben Leber bei mässiger Wärme sich selber überlässt. Die Quantität des Zuckers wird sich im ersteren viel weniger vermehren, als im letzteren. Macht man eine Reihe solcher Versuche und wartet längere Zeit

als etwa 15 Stunden ab, so kann man oft scheinbar zum entgegengesetzten Resultat kommen, was darauf beruht, dass, wie *Bernard* bereits gefunden, der wässerige Weingeist die weitere Umsetzung des Zuckers in Milchsäure verhindert, so dass derselbe sich ansammelt, während er in der sich selbst überlassenen Leber schnell wieder verschwindet.

In den Versuchen mit den andern thierischen Fermenten hat man bemerkt, dass der weingeistige Niederschlag eine grössere umbildende Kraft besitzt, als das Extract des ursprünglichen Organes. Wenn dies beim Ferment der Leber nicht der Fall war, so musste ich zweifeln, das wahre Ferment überhaupt niedergeschlagen zu haben, allein eine Notiz von *Mialhe*, die erst jetzt in meine Hände kommt, belehrt mich, dass es sich bei seiner Diastase salivaire ebenso verhält wie hier bei der Leber, wenn man nicht die Vorsicht gebrauchte, den so sehr leicht veränderlichen Niederschlag schnell durch einen warmen Luftstrom zu trocknen. Dies habe ich allerdings nicht gethan und bei dem geringen physiologischen Interesse, das die Sache gewährt, hielt ich es jetzt nicht der Mühe werth die Versuche zu wiederholen.

Um so interessanter wäre es zu erforschen, unter welchen Bedingungen das Ferment im Blute und der Leber sich bildet und verschwindet und hier, glaube ich, wird das Studium der jährlichen Metamorphose der Frösche besonders ergibige Aufschlüsse gewähren, da meine Beobachtungen hier ein regelmässiges Verschwinden und Wiederauftreten des Fermentes nachgewiesen haben.

Einfluss der Wärme auf das Ferment

Als ich die Entdeckung machte, dass bei Fröschen, die Anfangs Januar noch den Leberzucker besassen, derselbe gegen Ende Januar aus Mangel an Ferment verschwunden war, stand mir blos Rana zu Gebote und erst später konnte ich andere Batrachier prüfen. Meine Frösche waren alle im Herbst in derselben Localität gefangen und wurden seitdem erst kurze Zeit ($1\frac{1}{2}$ Tage) in Wasser und dann in einer tiefen Erdgrube unter einem Deckel von Holz aufbewahrt. Vier dieser Frösche hatten Ende Dezember und Anfangs Januar noch in Folge eines Diabetesstiches ihren Zuckergehalt bewiesen und auch von den andern war vorher nicht einer untersucht worden, dessen Leber zuckerlos gewesen wäre. Als ich sie aber später bei allen zuckerlos fand, untersuchte ich auch die 4 Frösche, bei denen früher in Folge des Stiches Zucker im Harn gewesen und auch hier war keiner mehr in der Leber. Die Frösche verhielten sich übrigens munter

und suchten zu fliehen, wenn der Deckel abgehoben wurde; sonst schienen sie ruhig in einem Haufen zusammen zu sitzen, ganz wie sie es auch im November und Dezember thaten.

Ich vermuthete zuerst, dass die anhaltende Kälte des vorigen Monats allmählig diesen Fermentmangel herbeigeführt haben könnte. Der Januar selbst war im Ganzen hier viel wärmer und milder als der Dezember. Diese Vermuthung wird wiederlegt durch zwei Reihen von Beobachtungen. Einige Frösche, welche ich seit dem Dezember im warmen Zimmer auf feuchtem Glase erhalten hatte, zeigten Ende Januar eben so wenig Zucker als die andern. Andere Frösche, welche ich dann 3 Wochen lang in's warme Zimmer brachte, behielten ihre zuckerlose Leber. Man kann ferner auch Rana während der warmen Jahreszeit ohne Zucker in der Leber erhalten und bei Pelophylax zeigte sich der Zucker während eines ganzen warmen Frühlings nicht.

Die trockene Aufbewahrung ist ohne Einfluss.

Um die Wirkung der trockenen Aufbewahrung meiner Frösche in dieser Beziehung kennen zu lernen, brachte ich einige derselben in einen Keller in einem Glase mit Wasser, aber nach 11 Tagen fehlte der Zucker wie vorher. Um nun zugleich eine wärmere Temperatur einwirken zu lassen, nahm ich das Glas in's warme Zimmer, dennoch hatte sich nach weiteren 4 Wochen kein Zucker gebildet. Die Gläser waren gewöhnliche mittlere Zuckergläser. Das Wasser war in den letzteren Versuchen vorher erwärmt worden, um die darin befindlichen organischen Keime abzutödten, so dass die Frösche keine Nahrung erhalten konnten.

Einfluss der Nahrung.

Anders verhielt sich im Februar der Einfluss der Nahrung auf diese Thiere. Als ich Ende Januar damit begonnen hatte, einige Frösche, die im Zimmer in einem Gefässe mit sehr wenig oft erneuertem Wasser gehalten wurden, mit Regenwürmern täglich künstlich zu füttern, zeigte sich mir bei einem Weibchen, das ich nach 8 Tagen tödtete, noch kein Zucker, aber ein Männchen, das nach 13 und ein Weibchen, das nach 14 Tagen getödtet wurde, hatten Zucker in der Leber, wenn auch in geringer Quantität. Ein anderes Pärchen, das letzte, war nach 16 Tagen in Paarung gefunden. Beim Männchen wurde der Zuckerstich gemacht, er zeigte sich wieder wirksam, wenn auch nur auf einen Tag, beim Weibchen zeigte die Untersuchung ebenfalls Zucker in der Leber. Ich bemerke, dass ich am 15. Tag die Quantität des Wassers im Glase bedeutend vermehrt habe. Hieraus scheint hervorzugehen, dass das Ferment durch die Nahrung gebildet werde und dieser

Schluss wurde noch im März durch die Wahrnehmung unterstützt, dass ich bei zwei Paaren von Bufo, die ich im Freien in der Begattung traf und von denen die Männchen aber erst aus dem Winteraufenthalt gekommen zu sein schienen, nur Zucker in der Leber der Weibchen traf, deren Magen Nahrung enthielt, nicht aber bei den Männchen, deren Magen leer war. Vermuthlich suchen die ausgekrochenen Männchen im Frühling die Begattung eifriger auf, als die Nahrung. Einige Bufo, die ich im Februar munter aus einem tiefen Brunnentroge erhielt, in dem sie den ganzen Winter zugebracht haben sollten, waren noch ♂ und ♀ ohne Leberzucker.

Beobacht. bei Hemisalamandra und Pelophylax.

Auf diese Thatsachen mich stützend war ich denn auch der Ansicht, dass die lange Entziehung der Nahrung das Ferment verschwinden mache und dass es allein durch zugeführte Nahrung wieder erzeugt werden könne, aber Beobachtungen an andern Batrachiern zeigten mir, dass ich einen wichtigen Umstand übersehen hatte und dass es nicht auf die Nahrung allein ankommt. Die erwachseneren geschlechtsreifen Individuen von Pelophylax, welche im Frühling schon munter die Insecten am Rande der Teiche in Menge verzehren, begatten sich hier erst in der zweiten Hälfte des Juni und noch später und erst um diese Zeit und nachher entwickelt sich bei ihnen der Leberzucker. Bei den jungen Individuen entsteht er noch später. Die Hemisalamandra haben ebenfalls mehrere Wochen nach dem Erwachen aus dem Winterschlaf noch keinen Zucker in der Leber. Aus diesen Erörterungen geht hervor, dass wenn auch die Nahrung einen mächtigen Antrieb und eine Bedingung zur Hervorbringung des Fermentes ist, die Thiere sich auch im Allgemeinen in jenem Zustande gesteigerter Energie der gesammten Lebensthätigkeiten befinden müssen, deren energischster Ausdruck der Begattungstrieb ist, der aber mit dem Begattungstrieb vielleicht noch nicht seinen vollen Höhepunkt erreicht hat. Sehen wir doch z. B. bei den Urodelen mit diesem Zustande die gesammte Vegetation der Haut in einem Masse sich steigern, deren Zusammenhang mit der Geschlechtsthätigkeit wohl kaum nachzuweisen ist, wir sehen die Fettkörper neben den Hoden sich entwickeln und so sehen wir auch bei vielen andern Thieren zu dieser Zeit Erscheinungen, die beweisen, dass das gesammte vegetative Leben ein viel regeres geworden ist. Es kann nicht auffallen, dass bei Rana schon im Winter künstliche Ernährung ähnliches bewirken kann, da wir wissen, dass, wenigstens bei Rana temporaria, schon im Januar durch eine Woche wärmeren Wetters

die ganze Energie der geschlechtlichen Entwickelung hervorgerufen wird. Man findet dann die Thiere manchmal im Freien in Begattung, und sieht sie kleine Gammaren verfolgen. Bei allen andern Batrachiern aber ist die jährliche Metamorphose an viel fixere Bedingungen gebunden.

Eidechsen.

Unter den Reptilien zeigt Zootoca pynhogastra dieselbe leicht zu unterbrechende Winterruhe wie Rana. Ich fand sie bei schönem Wetter im Januar schon ihre Beute aufschnappen und ihre Leber zeigte Zucker. Die verwandte Lacerta viridis hingegen, die den Winter über in einem Kasten unter Heu unbeweglich dalag, war im Februar ohne Zucker [1]). Wie sich die hier im Freien nicht seltene Lacerta agilis verhält, habe ich noch nicht ermitteln können, da sie hier nicht so leicht wie in manchen Gegenden Deutschlands zu bekommen ist, und doch wird gerade eine aufmerksame Beobachtung der letztgenannten Species, die einen fixen Winterschlaf hat, uns belehren können, ob auch bei Reptilien im Winter Fermentmangel eintritt. Bei den genannten Lac. viridis und ocellata war die Beobachtung deshalb von geringerem Gewicht, weil die Thiere lange vorher in Gefangenschaft lebten, und wir werden sogleich sehen, wie ungünstige Aussenverhältnisse die Entstehung des Fermentes beeinträchtigen können.

Säugethiere.

Bei Säugethieren ist, wie bereits oben erwähnt, das Ferment auch im Winterschlaf vorhanden. Die in einem ausgezeichneten physiologischen Werke ausgesprochene Behauptung, dass hier im Winterschlaf der Leberzucker fehle, beruht auf der Untersuchung spontan gestorbener, also vorher erkrankter Thiere.

Helix pomatia.

Diesem Thiere fehlt das Ferment sowohl im Winterschlaf, als auch unmittelbar nach der spontanen Eröffnung des Kalkdeckels der Schaale im Frühjahr. Wenn ich einer Versuchsreihe Glauben schenken darf, die leider mit nicht mehr frischer Fehling'scher Lösung unternommen wurde, so ist auch im Sommer bei diesen Thieren die Gegenwart des Fermentes nicht anhaltend, sondern intermittirend. Hingegen konnte nach den damals von mir erhaltenen Resultaten Digestion mit Speichel in ihrer Leber stets Zucker hervorrufen.

Es war mir noch nicht möglich mit Bestimmtheit zu ermitteln, ob diese Intermittenz bei Helix von der Verdauungszeit abhängt

---

[1]) Ein gefangenes Exemplar, das ich der Güte des Herrn *Duméril* verdanke. Später, gegen das Frühjahr, untersuchte ich Lac. ocellata, die ich von Herrn *Kaupp* erhalten und die den Winter im Zimmer zugebracht. Leber ohne Zucker.

oder nicht. Hingegen gibt *Blanchard* an bei Skorpionen gefunden zu haben, dass die Leber nur während der Zeit der Verdauung, nicht während der Nüchternheit, Zucker besitze. Vermuthlich hängt dies auch vom Ferment ab.

Bernard's Erfahrungen an Limax vergleiche man dessen Lecons de physiol. I. pag. 94.

Unterdrückung des zuckerbildenden Fermentes bei Fröschen im Sommer.

Eine der merkwürdigsten Erfahrungen, die ich in Betreff des Fermentes gemacht, ist die, dass man seine Entstehung bei Fröschen (Rana und Pelophylax), selbst in der warmen Jahreszeit, ganz verhindern kann.

Rana muss man sich zu diesem Zwecke schon im Herbste oder im Winter verschaffen, da, wenn man sie im Frühling wieder antrifft, das Ferment schon wieder gebildet ist. Diese Thiere fühlen im Frühling das Bedürfniss sich anhaltend in geräumigeren Wassergräben aufzuhalten und gehen in der ersten Zeit nicht ans Land, bis die Begattung vorüber ist. Betrachtungen, die hier ausführlich wiederzugeben nicht der Ort ist, führten mich dazu, anzunehmen, dass diese Thiere nicht im Wasser bleiben, weil sich nur hier ihre Jungen entwickeln können, sondern weil die Bewegung im Wasser um diese Zeit von der jetzt eintretenden allgemeineren Umgestaltung ihrer Organisation erfordert wird. Gerade so wie der Vogel brütet, nicht weil er Junge erziehen will, sondern weil er durch den Zustand seiner Organe dazu genöthigt wird.

Ich habe nun Frösche gegen das Frühjahr dieser Bedingung ihrer Umbildung dadurch entzogen, dass ich sie in grosser Zahl an einem dunkeln, mässig kühlen und trockenen Orte aufbewahrte, so dass ihnen nur so wenig Wasser zugegossen wurde, wie zu ihrer Erhaltung unumgänglich nöthig war. Die Temperatur war hier stets 1—2° niedriger als im Freien. Nahrung bekamen die Frösche nur sehr wenige und selten. Die Thiere sassen den Tag über ruhig, in der Nacht schienen sie sich lebhaft zu bewegen. Der Deckel des Behälters, der in den Boden des Anatomiehofes eingegraben war, bestand aus nummerirten genau aneinander gefügten Brettern, zwischen denen also nur sehr enge Spalten bemerklich waren. Dennoch sah man, dass die Frösche gegen Morgen sich so viel als möglich gegen diese engen Spalten drängten, vielleicht vom Licht, vielleicht vom Luftwechsel angezogen.

Alle diese Thiere blieben übrigens ganz munter und unterschieden sich von frisch eingefangenen vielleicht nur dadurch, dass ihre Färbung überall weniger saturirt, weniger dunkel war. Ob sie je Neigung gezeigt sich zu paaren weiss ich nicht. Ich traf

sie nicht in Begattung, die Hoden entwickelten sich nicht stark, die Ovarien und Fettkörper fast gar nicht. Allen ohne Ausnahme aber fehlte beständig das zuckerbildende Ferment. Die Leber zeigte nie die von *Weber* beschriebene Farbenveränderung, sie blieb dunkel und verhielt sich vollkommen wie eine Winterleber.

Zusatz. Man kann Frösche auf diese Weise den ganzen Sommer hindurch und bis in den folgenden Winter erhalten, ohne dass sich in ihnen Leberzucker bildet. Bei einer späteren Wiederholung desselben Versuches sah ich die Frösche sich begatten.

Andere Frösche, die im Winter in einem sehr dunkeln aber geräumigen mit Wasser erfüllten Trog in einem tiefen Keller gesetzt worden, in welchen auch keine Spur von Tageslicht drang, und denen man einige Klötze in's Wasser legte, so dass sie manchmal in's Trockne kommen konnten, begatteten sich im Vorfrühling, zeigten die Farbenveränderung der Leber, aber die meisten starben, als das Wetter wärmer wurde, so dass ich nur bei einem Paare mich überzeugen konnte, dass die Leber Zucker, folglich also wieder Ferment enthielt.

Ich habe nun auch acht Frösche im Frühjahr in mein Zimmer gebracht und ihnen zwar Wasser gegeben, sie aber getrennt in sehr enge Gläser gesetzt, so dass eine andere Bedingung ihrer freien Entwickelung fehlte. Das Wasser wurde alle zwei Tage gewechselt und die Thiere schienen gesund, aber einen ganzen Monat hindurch, so lange ich sie beobachtete, fehlte das Ferment und der Zucker in der Leber [1]).

Diese Versuche gelingen auf dieselbe Weise bei Pelophylax (den Versuch im finstern Trog habe ich hier nicht angestellt) und man hat hier den Vortheil, dass man die Thiere nicht den Winter über zu beherbergen braucht, da sie den ganzen Frühling durch noch ohne Ferment sind. Bringt man sie um diese Zeit in ihrer Entwicklung schädliche Bedingungen, so bleiben sie fermentlos, während die freilebenden lange Zucker in der Leber haben.

Analoge Versuche sind mir bei Hemisalamandra geglückt, wo trotz der Störung, die das Ferment am Erscheinen hinderte, sich merkwürdigerweise der äussere Schmuck der Männchen auf's Schönste entwickelte.

---

[1]) Man sieht also, dass Entziehung sowohl der Nahrung als der freien Bewegung im Wasser, nicht aber des Lichtes, die Entstehung des Fermentes verhindert.

Aber man glaube nicht, dass meine Thiere durch die angegebene Behandlung sonst in einen erkennbar krankhaften Zustand versetzt worden seien, oder dass eine solche Erhaltung ohne Ferment nur auf kurze Zeit beschränkt sei. Trotz des warmen Frühlings und Vorsommers, in dem sich die Hitze in der Atmosphäre oft bis 25° seigerte, habe ich meine Thiere bis gegen Anfangs August ohne Zucker erhalten und hoffe einige sogar bis zum nächsten Winter durchzubringen.

Bei Rana, die ohne Ferment auf diese Weise erhalten wird, mindert sich übrigens gegen Mitte Juni auch die Zahl der Amylumkörperchen in der Leber, so dass sie mit Speichel allmählig weniger Zucker gibt. Ich habe bereits oben bemerkt, dass bei Pelophylax, selbst im Freien, vor dem Erscheinen des neuen Ferments die alten Amylumbläschen ganz oder grösstentheils auf unbekannte Weise verschwanden, um sich dann neu zu bilden. Dies Verschwinden zeigte sich auch in der Gefangenschaft.

Einige nicht beendete Versuche an Bufo und Bombinator scheinen anzudeuten, dass man auch dann, wenn das Ferment sich theilweise schon gebildet hat, es wieder zum Verschwinden bringen kann, wenn man das Thier in Bedingungen versetzt, die seine Entwickelung verhindern.

Kälte bei Säugethieren.

Es geht aus meinen Versuchen hervor, dass bei Amphibien die Schwankungen der Temperatur über 0° von keinem bemerkbaren Einfluss auf die Entwicklung und die Thätigkeit des Fermentes sind. Ich traf Frösche neben aufgethauten Stellen im März auf dem Eise sitzen, bei denen die Leber die gelbe Nüance und viel Zucker hatte. Anders könnte sich die Sache bei warmblutigen Thieren verhalten. Man weiss, dass *Bernard* bei anhaltend erkalteten Säugethieren die Leber ohne Zucker traf und dies könnte man möglicherweise einer Unthätigkeit des Fermentes zuschreiben.

Um mich hierüber zu belehren, habe ich an Kaninchen und Meerschweinchen zwei Reihen von Versuchen gemacht. Die erste bestand darin, dass ich die Thiere bis zum Kopf in kaltes Wasser tauchte und darin schüttelte, so dass das Wasser bis auf die Haut eindrang. Sie wurden hierauf in einem Kasten bei niedriger Lufttemperatur an's offene Fenster gesetzt. Nach 2 bis 4 Stunden, je nach der Grösse des Thieres (ich wählte meist sehr kleine), erlagen sie. Der Zucker aus der Leber war verschwunden, aber auch die Amylumbläschen. Das Ferment musste daher wenigstens am Anfang der Kältewirkung, als schon keine neuen Amylum-

bläschen mehr gebildet wurden, noch thätig gewesen sein und die alten umgewandelt haben.

Einem grösseren Thiere wurde nach $2^1/_2$ Stunden Dextrin in die Jugularvene gespritzt. Im Harn fand sich nur Zucker, also war auch noch später das Ferment thätig.

Ueberfirnissung der Haut.

Zur zweiten Versuchsreihe dienten nur Kaninchen. Die Haare wurden vom grössten Theil der Haut abgeschoren und die entblössten Stellen wurden mit Leimfirniss überzogen. Bald erkaltete das Thier und es starb je nach seiner Grösse früher oder später, als die Wärme des Rectum unter 24° gesunken war. Der Zucker verschwand, das Ferment blieb thätig. Ich habe hier 4 Doppelversuche gemacht, aus denen hervorgeht, dass wenn man die überfirnissten Thiere, ehe ihre Wärme genug gesunken ist, künstlich erwärmt, der Zucker wieder erscheint. Bei allen war nach 7 Stunden die Temperatur auf höchstens 27° gesunken. Die eine Hälfte der gleich grossen Thiere wurde getödtet und die Leber war schon zuckerleer, die andern wurden in ein kupfernes Luftbad von 37—39° gebracht und so 2 Nächte und einen Tag ganz munter erhalten. Sie fingen wieder zu fressen an. Nach der Tödtung durch Nackenstich fand ich Zucker in der Leber in normaler Menge. Uebrigens habe ich mich bei diesen Versuchen überzeugt, dass nach Ueberfirnissung der Haut die Wärme durchaus nicht stetig und gleichmässig sinkt, sondern dass dazwischen wieder kleine Erhebungen eintreten.

Man sieht also ein kurz vorübergehender Eingriff (und selbst bei Säugethieren wie bei Vögeln mehrtägiger Hunger) genügt nicht das Ferment zum Verschwinden zu bringen und nur langedauernde tiefere Störungen der gesammten vegetativen Thätigkeit können es unterdrücken; diese aber auch dann, wenn sie sonst das Leben nicht gefährden. Die Aufnahme der Nahrung ist bei Rana blos eines der nothwendigen Reize, um das schlummernde vegetative Leben zu wecken, das hier im Winter weniger als bei andern Batrachiern unterdrückt ist, sie ist aber keineswegs die alleinige Quelle des Fermentes.

Versuche über den Ursprung des Fermentes aus einzelnen Organen.

Geschlechtsorgane.

Bei der vagen Allgemeinheit dieses Resultates fand ich mich um so mehr aufgefordert zu untersuchen, ob jenes Ferment, dessen besondere Natur im Obigen nachgewiesen ist, nicht in einem besondern Organe bereitet und dem Blute beigemischt wird. Die Beziehung, welche bei Fröschen zwischen der Begattungszeit und der Zeit der Erscheinung des Fermentes besteht, könnte vielleicht zu der Vermuthung führen, dass möglicherweise das sonst nicht

mehr verwendete und in das Blut zurückkehrende Produkt der Absonderung der Geschlechtsdrüsen zur Entstehung des Fermentes Veranlassung gäbe. Diese Annahme ist schon ohne weitere Versuche unzulässig. Abgesehen davon, dass bei sperlingsartigen Vögeln das Ferment im Herbste und Winter fortbesteht, wenn die Geschlechtsdrüsen ganz verkümmert sind, ist es bekannt, dass auch bei in früher Jugend verschnittenen Rindern, wie sie gewöhnlich als Schlachtvieh vorkommen, die Leber ausgebildeten Zucker in Menge enthält. *Bernard* wies den Zucker in der Leber eines Bockes nach, dessen Geschlechtsorgane (vergl. d. Beschreib. Comptes rend. de la sociètè de Biologie, Tome II, 1850, pag. 128) jedenfalls unvollkommen waren. Vögel und Säugethiere zeigen den Leberzucker schon als Embryonen und jedenfalls lange vor der Geschlechtsreife.

Ich hegte die sanguinische Hoffnung vielleicht in einer der räthselhaften Blutgefässdrüsen das Organ zu finden, in welchem das Zuckerferment entspringt. Ich habe daher in einer Reihe von Versuchen eine oder mehrere derselben zugleich exstirpirt, und auf die mehrfach angebenen Kriterien hin auf die Anwesenheit des Fermentes geprüft. Diese Versuche, die auch zum Theil den Zweck hatten über die Quelle der Zersetzung des Zuckers Näheres zu ermitteln, fielen alle negativ aus. Da sie aber in anderer Beziehung von Interesse sind, lasse ich hier eine kurze Uebersicht derselben folgen.

Exstirpation der Milz.

Zwei Hunden und drei Meerschweinchen, sowie einem Kaninchen habe ich die Milz exstirpirt. Der erste Hund blieb bis zum 6. Tage am Leben und zeigte stets etwas Zucker im Urin. (Die Erklärung dieser Wahrnehmung folgt im Fragment über die Nerven). Nach dem Tode, der von selbst erfolgte, war kein Zucker in der Leber, aber auch keine Amylumbläschen. Das Ferment musste also den letzten Tag vor der tödtlichen Krankheit noch bestanden haben. Der zweite Hund, den dritten Tag getödtet, hatte Zucker in der Leber und zwar etwas mehr als normal. Es ging auch hier stets eine Spur Zucker in den Urin. Dem Kaninchen wurde, nachdem es sich von der Aetherisirung vollständig erholt hatte, $2^1/_2$ Stunden nach der Exstirpation der Milz, Dextrin injicirt und es zeigte Zucker im Harn bis 4 Stunden nach der Injection. Den andern Tag todt, ohne Zucker aber auch ohne Amylum.

Interessant ist, dass Meerschweinchen diese Operation, wenn sie ohne Berührung des Darmkanals vorsichtig am tief aetherisirten Thiere angestellt wird, sehr gut ertragen, was dem allgemeinen

Vorurtheil widerspricht, dass Nagethiere eine Exstirpation der Milz nicht überleben. Ein Meerschweinchen lebte bis zum 4. Tag. Es hatte stets eine Spur von Zucker im Urin. Als ich es nun mit andern Meerschweinchen zusammenbrachte, zogen sie ihm die Fäden aus der Wunde, wodurch es starb. Als ich es fand konnte es kaum 2 Stunden todt sein und die Leber war reich an Zucker.

Zwei andere Meerschweinchen überlebten vollkommen gut. Das eine, welches mehrere Tage lang nach der Operation Zucker im Urin hatte, der dann verschwand, erhielt ich sieben Wochen lang, völlig munter und gesund. Es belegte in diesem Zustand ein Weibchen; ich kann aber durchaus nicht sagen, dass, wie *Malpighi* meint, durch die Entfernung der Milz „salaciores reddi animalia". Es frass wie gewöhnlich.

Das andere hatte nach zwölf Tagen zuckerlosen Urin. Ich machte ihm nun den Zuckerstich, dessen Erfolg nicht ausblieb. Es fiel dann als Opfer eines später zu erwähnenden Versuches.

Die Exstirpation der Milz macht also das Ferment nicht unthätig.

Thymus.

Einem jungen Hunde wurde die Halsthymus und der erreichbare Theil der Brustthymus exstirpirt. Das Thier war den zweiten Tag munter und frass mässig. Den vierten Tag schien mir das Thier weniger munter und frass zwar, aber nicht mehr so gierig wie sonst junge Hunde. Es wurde getödtet, um die Leber noch vor dem Eintritt eines krankhaften Zustandes untersuchen zu können. Sie hatte reichlich Zucker. Von der Brustthymus war ein tiefer schmaler Rest geblieben. Sowohl in diesem Versuche als in andern früheren über die Thymus (bei welchen die Leber nicht untersucht wurde), konnte ich nichts von der grossen auf ganz abnorme Dinge gerichteten Gefrässigkeit bemerken, welche *Rostelli* als Wirkung dieser Operation beschreibt. Nichtsdestoweniger sind die von *Rostelli* hervorgehobenen einzelnen Thatsachen ganz richtig. Man kann bei Thieren durch Operationen am Halse oder am Kopfe, die grossen Blutverlust verursachen, den Trieb hervorrufen, an der Wunde beständig zu lecken. Dies thun sie auch wenn eine solche Wunde an andern Theilen liegt. Da sie aber hier die Wunde mit der Zunge nicht erreichen können, so lecken sie an den umliegenden Gegenständen und behagt ihnen dann der Geschmack, so nagen sie an Dingen an denen sie es sonst, durch den Geruch in der Auswahl ihrer Nahrung geleitet, nie versucht haben würden. Auf diese Weise sah ich Kaninchen nach Extraction der ersten Brustganglien des Sympathicus ohne Berührung der Thymus

ganz todte und halb trockene Frösche verzehren und nach und nach diese Nahrung aufsuchen.

Keines der Thiere (Meerschweinchen und Kaninchen), an denen ich die Nebennieren exstirpirt hatte, überlebte, obschon ich nie die plötzlichen und anomalen Erscheinungen sah, die in neuester Zeit so viel von sich reden machten. Ich schreibe den innerhalb 19 Stunden erfolgten Tod nur der Grösse der vorbereitenden Verletzung zu und stimme in dieser Beziehung so wie im Unterschied zwischen der Gefährlichkeit der Operation an der rechten und an der linken Nebenniere ganz mit *Vulpian* überein. Aber die Zeit, welche die Thiere überlebten, war lange genug, um Zucker und Amylumbläschen aus der Leber verschwinden zu lassen, und, da die letzteren nur durch Gährung so rasch verschwinden können, das Fortbestehen des Fermentes nach der Operation zu beweisen.

Nebennieren.

Die Leber eines an Ausschneidung der Nebennieren gestorbenen Meerschweinchens zu Brei zerrieben bei einer Temperatur von 12° mit einer gepulverten Winterfroschleber zusammengebracht, entwickelte in der letzteren Zucker.

Die Schilddrüse habe ich einer grösseren Anzahl von Thieren exstirpirt, da die Umstände, unter denen ich die ersten hieher gehörigen Versuche unternahm, mich wirklich glauben liessen hier auf ein für den Umsatz des Zuckers sehr wichtiges Gebilde eingewirkt zu haben. Erst bei einem weiter gediehenen Studium der Einwirkung der Aetherisirung auf die Zuckerabsonderung erkannte ich, dass ich durch die für die leichte Operation nur unvollkommen oder im geringeren Grade angewendete Aetherisirung und deren Folgen irre geführt worden war. Alle Thiere, welche die Exstirpation der beiden Schilddrüsen längere Zeit überlebten, zeigten normale Zuckerabscheidung der Leber und bei zwei derselben gelang der Zuckerstich vollkommen. Hingegen ist es auffallend, dass mir einige Hunde, eine Katze und eine Ratte, an denen diese scheinbar unbedeutende Operation unternommen wurde, nach einigen Tagen zu Grunde gingen. Die Thiere waren alle ganz munter, nachdem sie sich aus dem Aetherrausche erholt hatten, nur die Katze erschien beständig trauriger als gewöhnlich. Ein Blutandrang zum Kopfe, den einige Theoretiker nach dieser Operation vorhersagten, war nicht zu bemerken. Die Conjunctiva war nicht injicirt, das Ohr behielt seine proportionale Wärme. Die Thiere frassen gehörig und auch ihre Stimme war nicht verändert. So blieb es einige Zeit und bei einem der Hunde bis zum vierten Tage. Aber mit einem Male erschienen die Thiere trauriger, eine

Thyreoidea.

gewisse Aengstlichkeit in ihrem Benehmen war nicht zu verkennen. Die Hunde schliefen viel, die Meerschweinchen hielten sich ruhig. Während dieser Ruhe, oder während dieses Schlafes überraschte sie der Tod. Sie starben so ruhig, so ganz ohne auffallende Erscheinungen, dass ich zwei junge Hunde, die ich in meiner Gegenwart frei im Zimmer umherlaufen liess und die sich in der Mitte des Zimmers auszuruhen schienen, erst als todt erkannte, als ich sie wieder einsperren wollte. Die Wunde war im Wege der Heilung, die Todesursache wurde anatomisch nicht erkannt. Die Leber war ohne Zucker und ohne Amylumkörperchen. Kaninchen und mehrere Ratten, ein Hund und einige Meerschweinchen aber überlebten die Operation vollkommen.

Zusatz. Seitdem habe ich noch mehrere Hunde nach Exstirpation der Thyreoidea lebend und vollkommen munter erhalten.

Auch *Rapp* und wenn ich nicht irre *Bardeleben* haben Hunde ohne Thyreoidea erhalten.

Jene sonderbaren Beobachtungen über den Einfluss der Exstirpation der Thyreoidea in einigen Thieren erinnerten mich daran, dass schon *Lacauchie* jener Operation einen ganz räthselhaften beständig tödtlichen Einfluss zuschreibt. Ueber die Art des Todes jedoch weichen seine Erfahrungen von den meinigen sehr ab. „Tous nos chiens“ sagt er (Traité d'hydrotomie pag. 120) „sont „morts dous les 24 heures qui ont suivi l'èxpérience; a peine hors „de nos mains ils s'agitaient violemment pendant quelques instants, „tournaient sur eux mêmes, et enfin tombaient affaissés dans un „coin, pour ne plus se relever. Chaque fois, et dès le début, la „tumefaction du cou s'est produite et est devenue extrême; dans „aucun cas, ni le lait, ni l'eau, ni les patées n'ont été touchés „par les pauvres bêtes. Nous en avons sacrifié ainsi une dizaine „et jamais nous n'avons agi que sur l'un des corps.“

Ich habe hier diese Stelle aus *Lacauchies* wenig verbreiteter Schrift reproducirt, obschon sie unser Hauptthema nicht berührt, weil es viele Leser interessiren mag zu sehen, dass dieselben Wirkungen, die einige Jahre darnach mit so vielem Eklat als regelmässige Folge der Exstirpation der Nebennieren angekündigt wurden, hier gerade so für die Schilddrüse vindizirt werden, deren Ausrottung doch in andern Fällen so gut ertragen wird. Hier liegt noch ein Geheimniss und die Sache ist durchaus nicht, wie man zu glauben schien, damit abgemacht, dass man den Nebennieren „eine intime Beziehung zum Nervensystem“ zuschreibt, oder sie als „Bildungsstätte sympathischer Ganglien“ betrachtet.

Fettdrüse.

Es konnte auffallen, dass gerade diejenigen Thiere die Exstirpation der Thyreoidea am leichtesten überleben, bei denen diese Drüse sehr klein und zurückgedrängt und neben ihr am Halse noch eine andere grosse Drüse vorhanden ist, die von manchen Anatomen als ein Theil der Thymus, von andern als die bei Winterschläfern so ausgebildete Winterschlafdrüse betrachtet und von *Barkow* als Fettdrüse bezeichnet wird. Meerschweinchen und Ratten habe ich daher neben der Thyreoidea auch den Halstheil der Fettdrüse extirpirt. Auch hier war der Erfolg für die Erhaltung des Lebens ein wechselnder, aber das zuckerbildende Ferment war nicht gestört.

Milz und Thyreoiden.

Bei dem Meerschweinchen, das ich mehrere Wochen nach Exstirpation der Milz erhalten, nahm ich die Thyreoidea heraus. Das Thier starb den folgenden Tag unter den oben für die Thyreoidea beschriebenen Erscheinungen. Die Leber war ohne Amylumbläschen, das Ferment musste sie also zuletzt noch aufgelöst haben.

Ratten exstirpirte ich Milz, Thyreoidea und Fettdrüse, ohne die Wirkung des Fermentes zu inhibiren.

Speicheldrüsen.

Wir sehen also, von den Blutgefässdrüsen stammt das Ferment nicht. Es gibt aber im Körper andere Drüsen, deren Secret als thierische Diastase auf Amylum mächtig einwirkt. Wir wissen auch, dass ein Theil dieses Secretes wieder durch Aufsaugung in das Blut aufgenommen wird. Sollte es hier das gesuchte Ferment constituiren? Ich musste also meine Aufmerksamkeit den Speicheldrüsen und dem Pankreas zuwenden.

Die Speicheldrüsen wurden einer Katze und mehreren Kaninchen exstirpirt. Die Thiere verhielten sich im Allgemeinen normal und bei Kaninchen gelang noch der Zuckerstich. Alle operirten Thiere hatten nach dem Tode Zucker in der Leber.

Bei einem Meerschweinchen habe ich auch die 4 Speicheldrüsen und die Thyreoidea exstirpirt. Das Thier starb und die Leber war ohne Amylumbläschen und ohne Zucker, der auch durch Gährung nicht erzeugt wurde. Das Ferment stammt also nicht aus den Speicheldrüsen.

Pankreas.

Schon *Hensen* hat die Hypothese aufgestellt, dass der ausser der Verdauungszeit nicht in den Darm ergossene, sondern in's Blut zurückgeführte Pankreassaft zur Zuckererzeugung in der Leber mitwirke. Um dies nachzuweisen hat er aber keinerlei Versuche angestellt. A priori erscheint die Sache sehr plausibel,

bei Säugethieren ist sie aber nicht zu beweisen, da es hier nicht genügt den Ductus Wirsungianus zu unterbinden, sondern man muss das ganze Pankreas wegnehmen. *Bernard's* Einspritzungen von Fett sind ein sehr unsicheres Mittel, aber es ist mir bei Raben und Tauben gelungen, die Lappen des Pankreas vollständig herauszunehmen, ohne das Leben unmittelbar zu gefährden. Einige der Thiere am 4. Tage getödtet, zeigten noch Zucker in der Leber und bei einem am 5. Tage spontan gestorbenen Raben war, wie bei kranken Säugethieren, durch Gährung in der Leber kein Zucker zu erzeugen. Das Ferment musste also fortgewirkt haben. Die Section zeigte stets, dass, ausser einem Falle, den ich eliminire, die ganze Drüse exstirpirt worden war. Ich erinnere daran, dass ich auch bei Raben und Tauben gefunden, dass ein Eingriff, welcher die Bildung des Leberamylums durch Erkrankung der Thiere unterdrückt, schon nach weniger als 4 Stunden Zucker und zuckerbildende Substanz völlig zerstört hat.

Die Quelle des zuckerbildenden Fermentes ist uns also noch unbekannt, aber sie liegt nicht in den oben bezeichneten Organen.

Defibrination.

Ich habe nur noch hinzuzufügen, dass ich nach *Magendie's* Methode auch Versuche an zwei Hunden mit theilweiser Defibrination des Blutes angestellt habe, ohne dadurch das Ferment zu vernichten.

Anhang

zum Fragmente über die Entstehung des Leberzuckers.

I. Wir haben im vorhergehenden Fragmente gesehen, dass Frösche unter bestimmten Verhältnissen lange Zeit leben können, ohne dass die Leber Zucker erzeugt und dem cirkulirenden Blute beimischt. Es war mir dies eine erwünschte Gelegenheit, einige Hypothesen zu prüfen, die über den Nutzen des Leberzuckers im Blute aufgestellt wurden. *Bernard* hat gefunden, dass das Blut der Lebervenen wärmer ist, als an irgend einem andern Orte des Gefässsystemes und man hat hierauf die Ansicht gegründet, dass die Bildung von Zucker in der Leber und seine Gegenwart im Blute eine der Hauptquellen der thierischen Wärme sei. Es fragt sich nun, wie verhält sich die Wärme zuckerloser Frösche zu der Wärme bei ganz normalen Thieren derselben Art. Diese Frage könnte überflüssig erscheinen, seitdem *Moleschott* gefunden hat, dass selbst entleberte Frösche keine niedrigere Temperatur als gesunde zeigen. Aber *Moleschott* hat seine Untersuchungen im

Sommer im Wasser von relativ hoher Temperatur angestellt, so dass die Ausschläge, welche durch die Eigenwärme der Frösche bedingt waren, nur sehr gering ausfielen, und die Resultate nicht ganz bestimmt waren. In der That hat *Moleschott* (Müll. Archiv 1853 pag. 69) neun Male in Wasser von 14 bis 17° die Temperatur gesunder und entleberter Frösche im Magen verglichen und unter diesen 9 vergleichenden Messungen waren 6 bei denen die Temperatur der entleberten um sehr weniges geringer war als die Temperatur der gesunden. Rechnet man aber noch drei Versuche hinzu, in denen *Moleschott* nur die Temperatur entleberter Frösche ohne Vergleich mit gesunden mass, so stellt sich das Mittel der Wärme auf 16,13° für die gesunden, auf 16,19° für die entleberten.

August Duméril (Ann. d. sc. nat. 1852, Vol. XVII. pag. 6) hat gezeigt, dass wenn er die Temperatur der Frösche im Mastdarm in Wasser von 15—16° mass, die Thiere 0,3 bis 0,7° wärmer als die Flüssigkeit waren, dass diese Differenz zu Gunsten der Thiere aber zunahm, wenn er das Wasser erkalten liess. Er fand bei einer

Temperatur des Wassers von	7°,2	6°,8	7°,2	7°,	6°,5
eine Temperatur des Frosches von	8°	8°,6	8°,3	8°5,	8°,6.

Czermak fand in Wasser von 6°,7 den Frosch 8°,9 warm.

Ich habe selbst keine eigenen Erfahrungen über die Temperatur normaler Frösche bei verschiedenen Schwankungen der umgebenden Wärme, jedoch kann ich nach Untersuchungen an andern sogen. kaltblütigen Thieren, nämlich an Skorpionen, bestättigen, dass die Thiere um so wärmer erschienen, je kälter die äussere Luft war. Das Thermometer zeigte sogar, dass wenn sich im Juli Mittags die Temperatur bis über 18° erhoben hatte die Thiere um 0,4° bis 0°,8 kälter waren als die umgebende Luft.

Einfluss des Zuckers in der Leber auf die Temperatur des Körpers.

Auf die Erfahrungen des genauen *Duméril* gestützt, habe ich meine zuckerlosen Frösche gegen Ende Februar und Anfangs März auf ihre Temperatur im Mastdarm untersucht. Nachdem ich die Thiere $^3/_4$ bis $1\,^1/_2$ Stunden in kaltes Brunnenwasser gesetzt hatte, wurden ihre hintern Extremitäten zusammengebunden und die Frösche wieder in's Wasser zurückgebracht. Nach weiteren 10 Minuten wurde ein kleines Thermometer in den Mastdarm eingeführt, und nur das Ende der Hinterfüsse mit der Hand ausser dem Wasser gehalten; damit ich nicht vorher in's Wasser greifen und es so durch meine Hand erwärmen musste, ging von jeder Umschnürung der Hinterfüsse ein langer Faden nach aussen, an dem ich die Frösche herauszog. Die Versuche wurden stets im Freien angestellt und ich fand:

Wasser	5°,4	5°,4	5°,3	5°,4	6°,2	6°,1	6°,2
Frosch	6°,5	6°,8	6°,7	7°,1	7°,9	8°,1	8°,3
Wasser	5°,9	5°,8	6°,1	5°,7	5°,8	5°,8	5°,9
Frosch	8°,0	8°,0	8°,0	7°,3	6°,9	6°,5	6°,95
Wasser	6°,4	6°,5					
Frosch	7,°1	7°,1.					

Das Mittel aus diesen 16 Versuchen wäre also:

Wasser 5°,86 Frosch 7°,33 Differenz 1°,47.

Das Mittel aus *Dümérils* 7 Versuchen

Wasser 7,27 Frosch 8°,40 Differenz 1,13.

Lassen wir von *Düméril*'s Versuchen den ersten weg, der bei 8° Wassertemperatur angestellt war, so haben wir

Wasser 7°,15 Frosch 8°,41 Differenz 1°,26.

Unsere zuckerlosen Frösche sind also jedenfalls nicht merklich niedriger temperirt als normale. Die geringe höhere Eigenwärme, welche sie im Vergleich mit denen von *Düméril* zeigen, kommt wahrscheinlich auf Rechnung des etwas kälteren Wassers.

Auch fiebernde Säugethiere, bei denen der Zucker verschwunden ist, zeigen sich wenigstens am Kopf und an den Extremitäten eher wärmer als gesunde, so dass wir berechtigt sind, die Mitwirkung des Zuckers im Blute unter den wesentlichsten Erzeugern der thierischen Wärme bestimmt in Abrede zu stellen.

Bernard's neueste Versuche.

II. *Bernard* (Leçons de physiol. I. pag. 248) vindizirt für den Zucker im Blute noch eine andere viel wichtigere Rolle. Er glaubt, dass wie der Zucker Hefenzellenproduktion bewirke, derselbe auch bei allem thierischen Wachsthum zur Bildung der elementaren Entwicklungszellen unerlässlich mitwirken müsse. Er stützt sich dabei auf mikroskopische Versuche, die man l. c. nachlesen kann und die ihm „prouvaient que la présence d'une matière sucrée „était nécessaire pour la production de cellules organiques isolées, „dont certaines d'entre elles présentaient quelques'uns des caractères des éléments animaux.“ (l. c. pag. 248.)

Bernard führt die Consequenzen dieser seiner Ansicht nicht viel weiter aus und einige Seiten später (256) führt er an, dass der Zucker im Momente seiner Entstehung aus dem unbekannten präformirten zuckerbildenden Stoff die organischen Elemente erzeuge, „qui doivent ultérieurement accomplir leur évolution, pour „produire la renovation des tissus de l'individu.“

Die oben niedergelegten Erfahrungen zeigen aber genügend, dass das Wachsthum des ganzen Thierkörpers sehr rasch vor sich

gehen kann, ohne dass sich eine Spur Zucker in ihm bildet. Es scheint mir sehr zweifelhaft, ob die Thiere während des Winterschlafes wachsen, für Bufo kann ich dies sogar bestimmt in Abrede stellen, für cinereus sowohl als für calamita. Aber jedem flüchtigen Beobachter muss es schon aufgefallen sein, dass Pelophylax fast in keiner Lebensperiode des ausgebildeten Thieres so rasch wächst, wie in den Frühlingsmonaten nach dem ersten Winterschlaf bis zum Juli des zweiten Jahres, und doch ist dies Thier während der ganzen Zeit ohne Spur von Zucker, sowohl in der Leber wie in den Muskeln. Und wie lebhaft ist das Wachsthum der zuckerlosen Larven von Hemisalamandra und Molge. Keine Batrachierlarve aber wächst im Allgemeinen so rasch, wie die von Pelobates fuscus, in der ich ebenfalls den Zucker vermisste. *Bernard* stützt sich darauf, dass die Muskeln der Säugethiere zur Zeit, wo die Leber noch ohne Zucker ist, glykogenen Stoff enthalten. Dies ist richtig, aber nie habe ich, ausser nach dem Tode, durch künstliche Gährung, daraus Zucker entstehen sehen.

Hier also Ausbildung aller normalen Gewebe ohne Zucker. Aber auch bei jedem erkrankten Thiere, in dessen Leber der Zucker und der zuckerbildende Stoff verschwunden ist, können sich in Wunden noch Eiterkörperchen bilden, also isolirte thierische Zellen von derselben Gestalt, wie sie *Bernard* durch Zuckerzusatz im aus der Ader gelassenen Blut noch erzeugen will! Ich habe mich bei Kaninchen überzeugt, dass die pyogene Membran nicht zuckerhaltig ist, und dass sich auch kein Zucker im Eiter findet.

III. Wie wir gesehen haben, kann man die Zuckerbildung in der Leber dadurch beschränken, dass man das Ferment durch Einführung vieler zuckerbildenden Stoffe in's Blut saturirt. Ich werde bald zeigen, dass im Diabetes, oder wenigstens im künstlichen, die Zuckerbildung in der Leber vermehrt ist. Es existirt für diese Krankheit noch keine wirksame Behandlungsweise und die alte Regel, nur thierische Stoffe als Nahrung zu reichen, die sich in der Praxis nicht genügend bewährt hat, entbehrt auch für den Leberdiabetes aller physiologischen Basis, seitdem es nachgewiesen ist, dass die Leber auch aus Fleischnahrung Zucker bildet. Ich kam nun auf die ketzerische Idee, ob es nicht besser sei, Diabetikern zuckerbildende Substanzen in grosser Menge zu reichen, um so Dextrin oder eine zu convertirende Zuckerart in solcher Quantität in's Blut einzuführen, dass dadurch das Ferment theilweise in Anspruch genommen würde. Der Zuckerbildung aus den

Elementen des eigenen Körpers (und sie ist doch eigentlich das schädliche Moment in der Krankheit) wären dann jedenfalls Schranken gesetzt. Als ich diese Ketzerei meinem Freunde *V.*, einem beschäftigten praktischen Arzte, mittheilte, erfuhr ich von ihm, dass meine Ketzerei keineswegs ganz originell sei, denn *Piorry* habe, von andern Betrachtungen ausgehend, in der neuesten Zeit beim Fehlschlagen aller andern Mittel, Diabetikern Rohrzucker und fekulente Speisen in grosser Menge, und, wie er behaupte, mit sehr gutem Erfolge, gegeben. Ich konnte mir die Mittheilungen *Piorry*'s nicht verschaffen, aber wie ich einem Aufsatze in der Gaz. des hôpitaux entnehme, ging er dabei von der falschen Idee aus, den Kranken den Verlust an Zucker zu ersetzen. Aber nicht im Verluste, sondern in der Bildung des Zuckers besteht das Krankhafte. Ist er einmal in zu grosser Menge gebildet, so muss er aus dem Thierkörper entleert werden. Jedenfalls, denke ich, wäre mein Vorschlag der praktischen Prüfung werth, und es würde mich freuen, wenn ein physiologisch gebildeter Arzt sie übernehmen wollte.

IV. Die erste Abtheilung und ein Theil der zweiten dieses Fragmentes waren bereits beendet, als mir Herr *Cl. Bernard* einen Abdruck einer Mittheilung zuschickte, welche er bereits am 23. März dieses Jahres der Pariser Akademie gemacht. *Bernard* hat in mehreren Punkten seine früheren Ansichten modificirt und gelangt in mancher Beziehung zu Resultaten, welche den hier mitgetheilten sich nähern. Er verzichtet darauf, den Zucker in der Leber aus einer eiweissartigen Substanz sich hervorbilden zu lassen, und erklärt, dass nicht die zuckerbildende Substanz, sondern ein für ihre Umwandlung nothwendiges Ferment (also keine spontane Gährung mehr) sich beim Kochen verändere, wie ich es ebenfalls bewiesen habe, und wie man es schon aus *Hensen*'s Untersuchungen entnehmen kann, die *Bernard* unbekannt geblieben zu sein schienen.

Die Hauptsache ist, dass es *Bernard* endlich gelungen ist, die glykogene Substanz, wenn auch in formlosem und durch Kali zerstörten Zustande, chemisch aus Säugethierlebern in so grosser Menge so weit zu isoliren, dass weitere Prüfungen mit ihr vorgenommen werden konnten. Die Methode ist zwar der von mir versuchten ähnlich, aber er hat endlich gelernt, den Hauptfehler zu vermeiden, an dem meine Bestrebungen bei Säugethieren scheiterten. Die Sache ist sehr einfach. Ich erhitzte stets die Leber mit dem Wasser, aber man muss sie, damit der grösste Theil des Glykogens sich nicht umbilde, sogleich in kochendes

Wasser werfen. In sonstiger Beziehung genügt die oben von mir beschriebene Methode, wie sie ja auch bei Fröschen eine sehr kleine Ausbeute geliefert hat.

Bernard findet das Pulver weiss, ich fand es bei Fröschen vor der Reinigung in Alkohol, welche bei grösserer Menge des Rückstandes noch vorzunehmen gewesen wäre, von graulicher Farbe·

Bernard findet die von ihm dargestellte Substanz „hydralisirtem Amylum ähnlich, welches schon einen Anfang von Zersetzung erlitten hat". Mit Natronkalk erhitzt entwickelte sie kein Ammoniak, so dass auch ihre Stickstofflosigkeit auf anderm Wege bewiesen ist, als ich ihn für die noch unzerstörten Leberbläschen eingeschlagen. Die Substanz gährt nicht, reducirt kein Kupferoxyd, ist also kein Zucker.

In Betreff der Jodwirkung gehen unsere Erfahrungen auseinander. Liess *Bernard* Jod auf seine präparirte Substanz einwirken so sah er „une coloration qui peut varier en intensité, depuis le „bleu violet foncé jusqu'au rouge marron clair, rarement la co- „loration est nettement bleue". Ich vermuthe hier eine Veränderung durch die zerstörende Wirkung der Darstellungsweise, denn meine Leberbläschen wurden nie blau, höchstens bräunlichgelb. Diese letztere Farbe kann allerdings in makroskopisch gehäuften Mengen möglicherweise ein rouge marron clair darstellen.

Bernard hat auch jetzt Versuche an Winterschläfern angestellt und gibt an, die Kälte bewirke durch Verlangsamung der Circulation und Erniedrigung der thierischen Wärme „une diminution et quelquefois une disparition *à peu près* complète du sucre dans le foie. Mais la matière glucogène y est toujours. Erwärmung der Frösche könne den Zucker herstellen und Erkältung ihn wieder vermindern. Es scheint, dass eine genauere Bestimmung des Monats und der Zeit, in der *Bernard* diese Beobachtungen gemacht, den Widerspruch mit meinen Erfahrungen aufklären kann. Jedenfalls ist seine Theorie über die Wirkung der Kälte unrichtig, aber bei consequenterer Beobachtung der zweiten Hälfte des Winterschlafes wäre ihm das wichtige Factum nicht entgangen, welches mir zum Ausgangspunkt meiner Untersuchungen gedient hat. Eine ausführlichere Beschreibung seiner Versuche, in denen er bei Fröschen im „Winter" den Zucker wieder herstellte, wird vermuthlich zeigen, dass im Wasser auch Nahrung für die erwärmten Frösche zugänglich war.

Hensen's neueste Versuche.

Hensen hat im 11. Bande von Virchow's Archiv neue Mittheilungen über den Leberzucker gemacht, deren Einsicht mir so

eben, noch vor der Veröffentlichung des erwähnten Heftes, offen steht. Auch hier eine Methode, um die glykogene Substanz chemisch zu isoliren oder vielmehr von den eiweissartigen und einigen andern Stoffen zu befreien. Es hat für uns kein weiteres Interesse zu untersuchen inwiefern ihm dies vollständig gelungen ist, da wir bereits das Leberamylum in natura kennen gelernt und in *Bernard*'s Methode eine chemische Darstellungsweise im Grossen besitzen, die allerdings, wie es scheint, *Hensen* dadurch sehr verbessert hat, dass er die Präcipitation mit Essigsäure in Vorschlag bringt. Es ist aber dabei zu berücksichtigen, dass ich in der Schweinsleber einen dem Chondrin in seinen Reactionen analogen Stoff gefunden, der auch durch $\bar{A}$ niedergeschlagen wird.

Hensen sowie *Bernard* haben auch Methoden angegeben das Ferment zu „isoliren". Ich beziehe mich hier auf meine oben gemachten Bemerkungen über die Darstellung der Fermente. Physiologisch hat die Sache jedenfalls für jetzt keinen Nutzen.

Hensen unterscheidet ausser der löslichen noch eine in Wasser unlösliche zuckerbildende Materie der Leber, vermuthlich gehen diese meinem Leberdextrin und Leberamylum parallel. Hier könnte, glaube ich, nur der Polarisationsapparat endgültig entscheiden, nachdem man ohne Anwendung von Siedhitze entfärbt hat. Der Hauptzweck von *Hensen*'s Mittheilung scheint zu sein, auf seine früheren Ergebnisse aufmerksam zu machen, wo er schon vor *Bernard* und mir gefunden, dass Hitze nur das Ferment, nicht die zuckerbildende Substanz, zerstöre und dass man das Ferment durch Speichel ersetzen könne. Ich habe im Eingang dieses Fragmentes bereits *Hensen*'s Verdienst in dieser Beziehung hervorgehoben.

Obschon *Hensen*, im Widerspruch mit seinem früheren Resultate, jetzt findet, dass auch Arterienblut die Gährung erregt, sieht er darin keinen Grund die Vermuthung aufzugeben, dass das Ferment aus dem Pankreas stammen könne.

Ich füge hier nachträglich hinzu, was ich bei der Ausarbeitung des dritten (folgenden) Fragmentes noch nicht wissen konnte, dass auch *Hensen*, wie *Gräfe*, durch subcutane Durchschneidung des N. splanchnicus major Diabetes erzeugt hat, der ihm weniger ausgebildet schien als beim Zuckerstich. Es wird hier natürlich nur ein Theil der Nerven getrennt, die vom Rückenmark zur Leber gehen.

Drittes Fragment.

Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Zuckerbildung in der Leber.

Wir werden hier, von bereits Bekanntem ausgehend, zuerst den Bernard'schen Zuckerstich und die ihm verwandten Operationen erörtern, und versuchen, die Fragen zu beantworten, ob der hier im Harne auftretende Zucker wirklich von der Leber stamme und ob, wenn dies der Fall ist, hierdurch wirklich eine Art von Wechselverhältniss zwischen den Nerven der Leber und der Nieren wahrscheinlich wird. Wir werden sodann untersuchen, ob die Operation, wie es vielfach vorausgesetzt wurde, dadurch wirksam wird, dass sie die Zerstörung des Leberzuckers behindert, oder ob sie seine ursprüngliche Menge vermehrt. Wir werden sodann zu erforschen haben, ob die Wirkung des Zuckerstiches eine sogenannte organische Nervenwirkung ist, und ob wir in ihr das Produkt einer Reizung oder einer Lähmung sehen müssen, und auf welchen Nervenbahnen die Wirkung von dem betroffenen Punkte aus zu den Unterleibseingeweiden geleitet wird. Die auf diesem Wege erworbenen Kenntnisse werden uns endlich dahin führen, noch auf eine andere bisher unbekannte Weise den Diabetes vom Nervensysteme aus zu erregen. Den Schluss dieses Fragmentes bildet eine genauere Angabe der Lokalitäten der Centralorgane, von welchen überhaupt Diabetes hervorzubringen möglich ist. Die Frage, ob es Theile des Nervensystemes gibt, deren Zerstörung die zuckerbildende Thätigkeit aufhebt, wird sich im Laufe der Untersuchungen gelegentlich beantworten.

A. Der Zuckerstich.

Bekanntlich hat *Bernard* schon vor einigen Jahren gefunden, dass, wenn er bei Kaninchen und Hunden eine gewisse Stelle des verlängerten Markes mit einem eigens dazu construirten Perforator anstach, eine vorübergehende Absonderung von Zucker durch den Urin eintrat. Das Nähere über seine Methode, die Operation anzustellen, findet man ausführlich dargestellt in seinen Leçons de physiologie I. pag. 288 und folg., auf die wir die Leser verweisen.

Bernard betrachtet den zu treffenden Punkt nach mehrfachen Mittheilungen als eine kaum stecknadelkopfgrosse Stelle des verlängerten Markes in und neben der Mittellinie etwas höher als der Ursprung der Vagi und unterhalb des Ursprunges der Akustici und das häufige Misslingen des Versuches von Seiten vieler Physiologen, die ihn wiederholen wollten, schien in der That diese Ansicht zu rechtfertigen.

Schrader zeigte zuerst, dass dieser Punkt eine etwas grössere Ausdehnung besitzt, er gibt ihm eine Breite und eine Höhe von 5 Millimetern und es scheint, dass *Bernard* diese Modification seiner Angaben jetzt selbst annimmt, wenn er in seiner neuesten Arbeit hierüber (Lecons l. c. pag. 291) sagt: „La blessure peut quelquefois porter plus haut ou lateralement, et produire l'apparition du sucre, mais le point que j'ai limité précédemment m'a paru celui ou le phenomène s'opère avec le plus d'intensité. Die untere Gränze rückt *Bernard* jetzt bis in das Niveau des Ursprungs der Vagi.

Becker glaubte im hintersten Theil der Brücke noch einen andern Punkt gefunden zu haben, dessen Piquüre Diabetes errege und der von dem *Bernard*'schen durch w i r k u n g s l o s e Stellen getrennt sei. Wir werden hierauf später zurückkommen, wenn wir die wirksamen Lokalitäten bestimmen. Vorläufig fesselt uns nur die Frage, auf welche Weise dieser sonderbare Effekt vermittelt wird, der uns um so räthselhafter erscheint, als alle Nervenbahnen, die von jenen Punkten zu den Unterleibseingeweiden führen, nicht die Eigenschaften jener Stellen theilen sollen, die man daher von gewisser Seite als a u t o m a t i s c h e Zuckererreger bezeichnet hat.

Nach dem Diabetesstich findet sich der Zucker in der ganzen Blutbahn verbreitet, selbst an solchen Stellen, wo man sonst gar keinen oder höchstens nur geringe Spuren findet. Es ist also jedenfalls etwas mehr vorhanden, als eine blose Nervenumstimmung der

Nieren, welche höchstens den vorhandenen Zucker mehr durchlassen und ihn so im Blute gerade vermindern würden. Seine Vermehrung im Blute ist evident, und es fehlt nicht an Stimmen, welche eine gesteigerte Verwandlung von fekulenten oder eiweissartigen Stoffen im Blute als hypothetische Ursache dieser Vermehrung betrachten. Diese Ansicht klingt jetzt um so plausibler, als zwei französische Forscher sich dahin ausgesprochen haben, dass auch in der Regel überall im Blute Zucker gebildet werde. Die meisten Schriftsteller hingegen leiten den Zucker bei künstlichem Diabetes von der Leber ab, ohne einen andern Beweis als die blosse Wahrscheinlichkeit für ihre Ansicht vorzubringen.

Ursprung des Zuckers bei künstlichem Diabetes.

Um zu beweisen, dass der im Harn nach Nervenverletzungen erscheinende Zucker von der Leber stamme, genügt es natürlich nicht, zu erforschen, ob in jenen Zuständen die Leber mehr Zucker führe als normal, da der Zuckerüberschuss von dem mit diesem Stoffe überladenen Blute herrühren kann. Wendet man hiergegen ein, dass der Zucker im Blut ja ohne Schaden mitgerechnet werden dürfe, weil er von der Leber stamme, so bewegt man sich augenscheinlich im Zirkel. Selbst wenn bewiesen wäre, dass die Leber nach der Operation mehr Zucker als normal absondert, so ist die Frage noch nicht erledigt, weil dasselbe Moment, das in der Leber die Absonderung vergrössert, sie auch an andern Stellen erwecken könnte. Es bleibt uns also kein anderer Weg, als die Leber zu entfernen. Bleibt dann das Thier sonst gesund und die Operation ohne störenden Einfluss, und ist nun der Diabetesstich unter jeder Bedingung wirkungslos, so ist der Ursprung des Diabeteszuckers in der Leber erwiesen. Nun wissen wir, dass wohl bei Fröschen, nicht aber bei Säugethieren eine Entfernung der Leber ohne drohende Lebensgefahr möglich ist. Es war daher vor Allem zu untersuchen, ob auch Frösche die Wirkung des Diabetesstiches zeigen.

Diabetesstich bei Fröschen.

Analog der *Bernard*'schen Versuchsmethode bei Säugethieren versuchte ich bei Fröschen zuerst durch Stiche mit einer Nadel in's verlängerte Mark Diabetes hervorzurufen. Ich ging zwischen Atlas und Hinterhaupt ein, die Nadel bald mehr gerade bald mehr geneigt einsenkend und so hatte ich die Freude bei den meisten meiner Frösche, die in einen bedeckten Trichter gesetzt wurden, nach 3 bis 4 Stunden (bei Rana im Allgemeinen später als bei Pelophylax) Zucker im Harne nachweisen zu können. Dies

war immer der Fall, wenn sich der Stich innerhalb der Rautengrube und weder im Vereinigungswinkel des Calamus noch weiter nach vorn als der Beginn des vordersten Drittheils des vierten Ventrikels befand. Die Frösche, welche keinen Zucker lieferten, waren fast alle zu sehr nach vorn piquirt, nur bei wenigen derselben, die während der Operation sehr unruhig waren, war der Stich zu viel nach der Seite in die Stränge gefallen, welche die Rautengrube begränzen. Es war also vorläufig bewiesen, dass bei Fröschen die künstliche Erzeugung von Diabetes möglich ist. Aber bei der Kleinheit der Theile und bei der Unruhe der Thiere war dieser Versuch jedenfalls unsicherer als bei Kaninchen, wo ein Misslingen der Operation zu den selteneren Ausnahmen gehört, wogegen es mir beim Frosche sehr oft vorkam, die rechte Gränze zu verfehlen, wenigstens bei den mir meistens zu Gebote stehenden kleineren Exemplaren. Zu meinen vergleichenden Controllversuchen bedurfte ich aber einer ganz sichern stets unfehlbaren Methode. Jedenfalls hatte ich mich nach diesen ersten Versuchen bereits überzeugt, dass sich Frösche für meinen Plan sehr gut eignen, indem hier der künstliche Diabetes, nicht wie bei Säugethieren, nur einige Stunden, sondern bis zum 4. Tage und darüber (bei einer grossen Pelophylax sah ich ihn bis zu Ende des 6. Tages) anhält.

So weit waren meine Untersuchungen im Herbste 1855 während meines kurzen Aufenthaltes in Göttingen gediehen. Herrn Hofrath *Wagner*, der mir vier der hierzu benützten Frösche und die nöthigen Reagentien überlassen, und der mir eine Zeit lang in den Räumen des dortigen physiologischen Institutes zu arbeiten gestattete, sei bei dieser Gelegenheit mein verbindlichster Dank ausgesprochen. Auffallend ist es nur, dass etwa $^3/_4$ Jahre nach meiner Abreise von Göttingen aus demselben physiologischen Institute eine Herrn *Wagner* gewidmete und unter ihm ausgearbeitete Dissertation von *F. W. Kühne* aus Hamburg hervorging, in welcher der Diabetesstich bei Fröschen als eine nagelneue Entdeckung des Verfassers behandelt wird. Herr *Kühne* kannte übrigens damals nur den Stich am verlängerten Mark, wie ich ihn in Göttingen mehrmals ausgeführt und vorgezeigt hatte, und er suchte mit vielem Fleiss genau die Stelle des Centralnervensystems zu bestimmen und zu umgränzen, von welcher aus nach seiner Operationsmethode Diabetes erzeugt werden kann. Seine Maasse und seine Abbildung am blosgelegten Hirn passen freilich nur für Rana temporaria, an der er gearbeitet zu haben scheint.

Diabetes vom Rückenmark aus.

Auf die Voraussetzung hin, dass das Nervensystem nur durch Umänderung des Gefässtonus die Zusammensetzung des Harns modifizire, gründete ich nun folgendes Raisonnement.

Dieselbe Wirkung, wie von dem verlängerten Marke, muss von den Nervenmassen erlangt werden können, welche letzteres mit den Eingeweiden des Unterleibs in Verbindung setzen, also entweder vom Vagosympathicus oder von tieferen Stellen des Rückenmarkes. Der Vagosympathicus zeigte sich mir bisher stets unwirksam, also ist nur das Rückenmark in Betracht zu ziehen. Warum ist aber die gewöhnliche Piqüre auf das Rückenmark angewendet ohne Erfolg? Wir wissen durch die Untersuchungen, die *Schiff* an Säugethieren angestellt hat, dass alle Gefässnerven des Rumpfs, in den breiten Strängen des Rückenmarks emporsteigend, sich alle im verlängerten Mark wiederfinden, wo sie sich auf einen sehr engen Raum zusammendrängen. Ein Nadelstich, der an jenem von *Schiff* bezeichneten Centrum der Gefässnerven eine genügende Anzahl von Fasern trifft, wird im Rückenmark, wo sich die Fasern mehr auseinander begeben, durch eine breitere Verletzung ersetzt werden müssen, um denselben Erfolg zu bewirken.

Ich ging also bei Fröschen sowohl vor als etwas hinter dem Ursprung der Armnerven mit einer Nadel in die Rückenmarkshöhle ein, und indem ich die Nadel hin und her und etwas nach hinten bewegte, zerstörte ich das Rückenmark in grösserer Breite. Der Erfolg war ein ganz erwünschter. Alle Frösche, ohne Ausnahme, die ich damals operirte, wurden diabetisch, und der Diabetes hielt wie nach der Piqüre des Marks vier volle Tage und länger an. Wir werden später genau die untere Gränze der zu verletzenden Stelle bestimmen, vorläufig genüge es uns, den dunkelsten Punkt des Räthsels einer ausschliesslich auf den Diabetes wirkenden bevorzugten isolirten Markstelle, durch den Nachweis der nervösen Leitungsbahn, glücklich, wenigstens für die Frösche, beseitigt zu haben. Da hier keine einzelne nicht genau zu bestimmende Stelle zu treffen war, sondern das Rückenmark ohne Gefahr für das Leben auch ganz getrennt werden konnte, so war der Erfolg ein beständiger, unausbleiblicher. Ein anderer nicht gering anzuschlagender Vortheil erwuchs noch dadurch, dass ich, wie ich gesehen, ohne Schaden für den Erfolg mit der Nadel noch weiter nach hinten gehen und die Bauchmuskeln völlig lähmen konnte. Der Urin auf diese Weise in der Blase gesammelt, stand somit jeden Augenblick in grosser Menge zu Gebote und man

brauchte sich nicht, wie bei den Versuchen am Hirn, mit glücklich erhaschten wenigen Tropfen zu begnügen. Die Versuche gelangen so stets bei Rana temporaria, oxyrhina, Pelophylax, Pelobates fuscus, Bufo cinereus, calamita, viridis und Bombinator igneus.

Entfernung der Leber.

Nachdem ich auf diese Weise die gesuchte sichere Methode gefunden, konnte ich weiter gehen, um nach meinem Plane den Ursprung des Zuckers zu erforschen. 8 gleich grosse Rana und 8 Pelophylax wurden diabetisch gemacht. Nach 2 bis $4^3/_4$ Stunden hatte ich bei allen den Zucker im Urin nachgewiesen. Nun wurde bei allen die Leber blosgelegt und aus der Bauchwunde hervorgezogen, bei allen wurden alle Gefässe der Leber und der Gallengang von einer gemeinschaftlichen Fadenschlinge umgeben, aber nur bei je 4 beider Arten wurde die Fadenschlinge zugeschnürt und blieb liegen, bei den andern wurde sie wieder weggenommen. Dann wurde allen die Unterleibswunde sehr sorgfältig mit enger Nath geschlossen. Die mit abgeschnürter Leber zeigten bald darauf den Zucker im Harn beträchtlich vermindert und nach 3 Stunden war er bei keinem mehr nachzuweisen. Uebrigens benahmen sich die Thiere sehr munter, zeigten sich gesund und überlebten mit Ausnahme eines Weibchens von Pelophylax noch längere Zeit. Bei den anderen, denen die Fadenschlinge wieder weggenommen worden, dauerte die Zuckersecretion normal und unverändert bis in den vierten Tag hinein. Also nicht die blutige Operation, sondern der Mangel der Leber liess in jenen Fällen den Diabetes aufhören, sobald das Blut (nach 3 Stunden) nicht mehr von früher her mit Zucker gesättigt war.

Es ist also erwiesen, was *Bernard* vermuthet hatte, dass der Zucker beim künstlichen Diabetes nur aus der Leber stammt. Ein weiterer schlagender Beweiss hiefür ist auch die Thatsache, dass nie ein Diabetesstich gelingt, wenn im Winter die Leber ohne Zucker ist.

Ein Einwurf ist hier möglich. Man konnte vermuthen, dass der Zucker in Folge der Operation wohl auch in andern Theilen gebildet werden könne, aber nur unter Mitwirkung der in den Darm strömenden Galle, während ich in meinen Versuchen auch den Gallenzufluss inhibirt hatte. Um diese Möglichkeit zu prüfen, habe ich einem diabetischen Frosche vor der Unterbindung der Leber die ganze Gallenblase durch Druck in dem Darm entleert. Nach 4 Stunden war die Blase ganz mit zuckerlosem Harn erfüllt.

Ich tödtete nun den Frosch und der Darm zeigte noch viele durchscheinende Galle. Also hatte nicht Gallenmangel den Erfolg bedingt.

Existirt ein Wechselverhältniss swischen Leber und Niere?

Wechselverhältniss zwischen Leber und Niere.

Ein solches Verhältniss, wie es sich die königlich dänische Gesellschaft als möglicherweise vorhanden denkt, lässt sich nach dem bereits Ermittelten durchaus nicht so auffassen, als ob, wenn durch eine Verwundung der Centralorgane die zuckerabsondernde Thätigkeit der Leber etwa gestört wird, die der Nieren dafür vikarirend auftritt und Zucker in Blut und Harn verbreitet, da wir doch jetzt wissen, dass der Zucker des künstlichen Diabetes nur aus der Leber kommt. Direkte Versuche zeigen übrigens, dass die Leber bei künstlichem Diabetes stets noch zuckerreich ist. So ist dies immer bei Fröschen, und bei Säugethieren beständig in der ersten Hälfte der diabetischen Periode. Es kann aber bei Säugethieren, wie ich gesehen habe, vorkommen, dass die Nervenoperation durch Nebenverletzung das Thier in einen krankhaften Zustand versetzt. Die Zuckerproduction in der Leber wird dann nach einiger Zeit merklich und schnell vermindert, während das noch zuckerreiche Blut eine Zeit lang fortfährt, seinen Ueberschuss in den Harn zu entleeren.

Der Zucker nach Diabetes kann durch Krankheit in der Leber verschwinden, während er noch im Blute ist.

So fand ich z. B. bei einem Kaninchen, dem eine Hirnverletzung am Pons beigebracht war und das bald sehr geschwächt dalag, den Harn nach $^3/_4$ Stunden übermässig reich an Zucker, nach 2 Stunden war der Zucker vermindert, nach 3 Stunden war der Zucker noch deutlich. Nun wurde es durch einen Nackenstich getödtet. Das Pfortaderblut zeigte noch deutliche Spuren von Zucker, offenbar mehr als diese Thiere sonst bei der Verdauung der stärkmehlreichsten Nahrung besitzen. Die Abkochung von 2,200 Gr. Leber reduzirte 4 C.C. Fehling'scher Lösung, also nur 1 % Zucker in der Leber. Künstliche Gährung vermehrte den Leberzucker nicht.

In einem ganz analogen Falle untersuchte ich den Harn von $^1/_2$ zu $^1/_2$ Stunde und tödtete das kranke Thier nach $4^1/_2$ Stunden, als die Zuckerspuren im Harn sweifelhaft wurden.

Portablut hatte noch schwache Zuckerreaction, Blut aus den Lebervenen, durch Druck auf die Leber erhalten 0,996 Gr. reduz. 1 C.C. Fehl. Lösung = 0,502 % Zucker; Leber 1,283 Gr. reduz. 1,4 C.C. Fehl. Lösung = 0,545 % Zucker. Dieselbe Leber, als

sie 17 Stunden nach dem Tode in warmer Luft gelegen 1,591 Gr. reduz. 1,4 C.C. Fehl. Lösung. Der Zuckergehalt hatte sich also hier noch vermindert. Ich könnte noch mehrere analoge Fälle anführen. Man sieht auch hier, dass die auffallend schnelle Verminderung des Zuckers im Harn vom Aufhören der Zuckerbildung in der Leber begleitet ist.

Wenn ich bei künstlich diabetisch gemachten Thieren die Nieren exstirpirte, so häufte sich, wie wir später sehen werden, in kurzer Zeit eine grosse Menge Zucker im Blute an.

Nieren sind passiv beim Diabetes.

Ueberhaupt werden die unten folgenden Erörterungen besonders im Fragment über die Natur des Leberzuckers nachweisen, dass den Nieren beim Diabetes vom Nervensystem aus gar keine besondere Rolle zukommt. Sie thun hier nichts anderes, als dass sie den in zu grosser Menge vorhandenen Zucker aus dem Blute ausscheiden, und dies thun sie, ob nun das Nervensystem ganz normal oder ob es durch den Diabetesstich affizirt ist, sie thun es auf gleiche Weise, ob der im Blute vorhandene Zucker von der Leber stammt, oder auf andere Art etwa vom Darm oder durch Injection eingeführt ist.

Harnvermehrung.

Die Gegenwart von Zucker im Harne darf also durchaus nicht irgend einem besondern Verhältniss der Nieren zu der Leber zugeschrieben werden. Hingegen werden wir sehen, dass eine andere Erscheinung, welche in vielen Fällen den künstlichen Diabetes, sowie den krankhaften bei Menschen begleitet, nämlich die auffallende Vermehrung der Harnmenge zum Theil auf einer Veränderung in den Nieren beruht. Es besteht diese Veränderung der Nieren in einer Ausdehnung ihrer Gefässe, hervorgerufen, wie wir sehen werden, nicht etwa durch eine Sympathie zwischen Nieren und Leber, sondern durch die Nachbarschaft der centralen Gebiete ihrer Gefässnerven, so dass bei Verletzung der einen oft die andern mitgetroffen werden. Es geht hieraus hervor, dass die Harnvermehrung kein konstanter Begleiter des Diabetes zu sein braucht.

Erregung der Nieren durch den Zucker.

Man könnte sich vorstellen, dass, abgesehen von der Vermehrung der Harnmenge, von den Gefässnerven aus die Quantität des Urins auch dadurch vermehrt werden könne, dass sich viel Zucker, der durch den Harn ausgeschieden werden soll, im Blute anhäuft. Dieses Verhältniss scheint mir wirklich in manchen Fällen zu bestehen. Die Gegenwart von vielem Zucker im Blute der Kaninchen nach reichlichen Zuckerinjectionen in die Venen schien

mir eine kopiösere Harnentleerung zu bewirken, obschon mir für diese Angabe ein genaues Mass abgeht. Dann aber war die Menge des Zuckers im Blute bis über 1,3 % gestiegen, wogegen ich nach der künstlichen Erregung von Diabetes höchstens eine Menge von 0,202 % im Blute angetroffen. Das Blut war hier stets dem Lendentheil der Hohlvene entnommen. Die Erregung der Nieren durch den Zucker des Blutes kommt also bei künstlichem Diabetes, wenigstens bei Kaninchen und Ratten, nicht in Betracht.

Ist nach dem Diabetesstich die Absonderung des Leberzuckers vermehrt oder seine Zerstörung verhindert?

Schmidt in Dorpat hat zuerst die Ansicht aufgestellt, dass im Körper ein Ferment existire, welches dazu bestimmt sei, den Zucker des Blutes zu zerstören, Andere suchen die Quelle der Zersetzung des Zuckers in der Respiration. Es ist hier meine Aufgabe nicht, mich über diese Punkte zu entscheiden, da ich nicht die Geschichte des Unterganges des Zuckers behandle. Sicher ist, dass im normalen Zustande der grösste Theil des Zuckers verschwunden ist, bis das Blut aus den Lebervenen in's linke Herz gelangt ist. Es geht dies aus den Untersuchungen von *Bernard* hervor. Nun wissen wir, dass bei Diabetes der Zucker in der ganzen Blutbahn verbreitet ist, und diese Beobachtung erlaubt zwei Deutungen. Entweder wird viel mehr Zucker von der Leber abgesondert, als das normale zuckerzerstörende Element bewältigen kann, oder das zuckerzerstörende Element im Blute ist in Folge der Operation unthätig geworden, so dass aller von der Leber kommende Zucker sich im Blute aufhäuft, und endlich in den Harn übergeht.

Ich gestehe, dass ich a priori für diese letztere Ansicht eingenommen war, die in Deutschland viele Anhänger zählt. Es schien mir wahrscheinlicher, dass auf einen Eingriff in's Nervensystem, der jedenfalls zerstörender Art ist, ein Mangel einer normalen Function folge, als eine Exageration. Wir kennen zwar Vermehrungen vegetativer Functionen in Folge der Lähmung der Gefässnerven, aber diese Vermehrungen und der Hyperämien dauern so lange an, wie die Lähmung selbst, der Diabetes aber dauert nur kurze Zeit und verschwindet bald, während die Verletzung fortdauert. Erst später, als ich erkannte, dass auch Reizungen der Gefässnerven vorübergehende Ausdehnungen der Gefässe erzeugen können, schien es mir an der Zeit, die Frage nach der Art der Wirkung des Zuckerstiches einer nochmaligen Prüfung zu unterwerfen.

Pfortader- und Lebervenenblut bei Diabetes.

Um zu untersuchen, ob beim künstlichen Diabetes die von der Leber abgeschiedene Zuckermenge vermehrt sei, genügt es natürlich nicht, durch die Analyse nachzuweisen, dass sie mehr Zucker als normal enthält, weil dieser Zucker hier auch im eintretenden Blute der Pfortader schon aufgespeichert ist. Ein einfaches Mittel aber schien mir folgendes. Man fängt in einer graduirten Spritze ein gleiches Volum Blut aus der Pfortader und aus den Lebervenen auf, und bestimmt die Zuckermenge in beiden. Wenn nun, nachdem man vom Zuckergehalt der Lebervene den in der Pfortader bereits vorhandenen abgezogen, für die Lebervene viel mehr Zucker als normal übrig bleibt, so hat sie im diabetischen Zustande aus der Leber mehr aufgenommen. Dies scheint sich in der That so herauszustellen. Ich habe z. B. einem Kaninchen den Diabetesstich gemacht, und dasselbe nach 2½ Stunden, als der Harn sehr reichlich mit Zucker erfüllt war, durch einen Stich in's verlängerte Mark getödtet. Die Pfortader wurde sogleich nach der von *Bernard* gegebenen Regel unterbunden, dann der Unterleib weit geöffnet und um die Hohlvene eine Ligatur oberhalb der Nierenvenen und eine zweite oberhalb der Lebervenen angelegt. Ich hatte so das Blut der Lebervenen gefangen, an denen keine Pulsation mehr sichtbar war. Mittelst einer graduirten Spritze wurden nun aus der Pfortader und aus dem doppelt unterbundenen Theil der Cava, der die Mündungen der Lebervenen enthielt, genau gleiche Volumina Blut ausgezogen. Die Blutquantität aus den Lebervenen wog 1,470 Gr. und sie reducirte 2,8 C.C. Fehling'sche Lösung. Die Quantität aus der Pfortader reducirte 0,6 bis 0,7 Fehling'sche Lösung. Sie wurde nicht gewogen.

Gr. 1,470 Lebervenenblut hatten also aus der Leber aufgenommen ein Aequivalent von 2,8—0,7 Fehl. Lösung = 2,1 entspricht 0,0105 Gr. Zucker. Also 0,71 % Zucker kommen bei jeder Circulation durch die Leber hinzu. Es ist dies allerdings bedeutend mehr als man gewöhnlich bei nicht diabetischen Thieren nach dieser Methode im Lebervenenblute findet, wo sich die Zahl auf 0,17 bis 0,23 % des frischen Blutes beläuft, was ungefähr mit *Lehmann*'s Analysen des Lebervenenblutes todter Hunde und Pferde übereinkommt, wenn man *Lehmann*'s Angaben in Procenten des trockenen Rückstandes auf das frische Blut überträgt. Diese Methode wäre ganz untadelhaft, wenn 1) das Blutvolum von den beiden genannten Gefässen in der Zeit eines Umlaufes dasselbe bliebe. Dies ist nun nicht ganz aber doch annähernd der Fall. Viel mehr verändert sich in der Leber das Gewicht, daher man nicht nach

Gewichten das Pfortaderblut bestimmen darf. Dieser Fehler ist verschwindend klein gegen einen andern. Es ist nämlich 2) das so aufgefangene Lebervenenblut, wie bereits oben erwähnt, nicht mehr das Blut, das in den Lebervenen im Leben floss, sondern von sehr verschiedener und variabler Zusammensetzung, so dass der Irrthum grösser werden kann, als die hier gefundene fast enorme Differenz von 0,20 und 0,71 zwischen dem gesunden und diabetischen Lebervenenblut. Ich habe schon in einer Anmerkung zum ersten Fragment gezeigt, woher die Differenzen zwischen dem normalen Lebervenenblute und dem nach dem Tode aufgefundenen kommen. Ein Druck auf die Leber bei dessen Gewinnung vermehrt die Menge des Zuckers sehr bedeutend. Das normale Lebervenenblut enthält vermuthlich wie das Blut, das man aus der Leber drückt, oder das aus Einschnitten ganz frischer Lebern fliesst, 1 bis 1,2% Zucker beim Kaninchen, und beim Pferde noch eine viel grössere Menge.

Da also der Zuckergehalt des normalen Lebervenenblutes noch nicht bekannt ist, musste ich dieser Methode entsagen, trotzdem ich noch zwei andere mit dem obigen übereinstimmende Versuche an diabetischen Kaninchen gemacht hatte. Ein bestimmteres Resultat ward bei Fröschen auf anderem Wege erzielt.

Unterdrückung des Diabetes durch Verkleinerung der Leber.

Wenn das zuckerstörende Element nach Erregung künstlichen Diabetes vernichtet ist, so dass aller von der Leber abgesonderte Zucker im Blute sich anhäuft, so muss seine Menge auch dann bis zum Entstehen von Zuckerharnen zunehmen, wenn die Leber viel weniger als normal absondert. Ist hingegen beim Diabetes nur die Absonderung der Leber vermehrt, so muss der Diabetes aufhören, wenn man nach der Piquüre die absondernde Masse der Leber um ein gewisses Maass verringert, so dass das gestörte Gleichgewicht zwischen der Zerstörung und der vermehrten Absonderung wieder hergestellt wird. Ich habe nun bei diabetisch gemachten Fröschen (Rana im Herbst) einzelne verschieden grosse Parthien der Leber vollständig abgeschnürt, eine Operation, welche die Thiere ohne Störung ertragen. Hierbei zeigte es sich nun, dass, wenn das abgeschnürte Stück nicht zu klein war, der Diabetes sehr bald aufhörte, obschon, wie ich mich überzeugt habe, der Rest der Leber noch ungehindert Zucker in's Blut sandte, dessen relative Quantität sogar etwas vermehrt scheint. Hier ist also trotz der Wirkung des Diabetesstiches das zuckerzerstörende Element wieder in seiner Wirkung hervorgetreten. Der Diabetes hörte

auf durch Verminderung der zuckerabsondernden Masse, also muss vorher die Zuckersecretion zu gross gewesen sein.

Den zweiten oder den dritten Tag wurde das Thier getödtet, die abgeschnürte Stelle mit dem Faden vorsichtig abgeschnitten und nach Entfernung des Fadens gewogen. Ebenso wog ich den Rest der Leber, um das Verhältniss des ausser Thätigkeit gesetzten Theils der Leber zur ganzen kennen zu lernen; die Versuche, in denen der Diabetes ganz aufgehört hatte, gaben folgende Zahlen:

Gewicht der Leber.	Gewicht des abgeschnürten Theiles.
1,207	0,298
1,718	0,401
0,920	0,278
1,305	0,501
1,200	0,285
1,196	0,250
0,987	0,221
0,965	0,207
1,186	0,203
1,532	0,297
1,527	0,301
1,209	0,288
1,214	0,321.

Also muss man nach diesen Zahlen etwa $1/5$ der Leber abbinden, wenn nach dem Diabetesstich der Zucker durch die Vorgänge innerhalb der Blutbahn vollständig zerstört werden soll, ohne in den Harn überzugehen.

Die vorhergehenden Versuche beweisen, dass noch Zucker im Blute zerstört, dass aber eine verhältnissmässig grössere Quantität gebildet wird. Um zu zeigen, dass die Zuckerbildung beim Diabetes auch absolut gegen den Normalzustand vermehrt ist, muss man die quantitative Analyse mit dem vorigen Versuche verbinden. Dies geschah folgendermassen:

Beweis für die ungeschmälerte Zerstörung des Zuckers im Blute bei Diabetes.

Ich verschaffte mir eine ziemliche Anzahl mittelgrosser möglichst gleicher Frösche von derselben Lokalität, derselben Grösse u. s. w. Einer Anzahl derselben wurde durch das Rückenmark Diabetes erzeugt, und sobald Zucker im Harn erschienen war, schnürte ich ihnen verschieden grosse Stücke der Leber ab und brachte sie in eine Reihe von Gläsern, in denen sie je nach der Grösse des abgeschnürten Stückes geordnet waren. Bei einigen war dies Stück nicht gross genug um den Diabetes zu inhibiren.

Von denen, bei welchen der Diabetes aufhörte, wählte ich nun wieder in der ersten Versuchsreihe 2, in der zweiten Versuchsreihe 3 aus, bei denen das zureichende unterbundene Stück am kleinsten war. Es musste nun hier die aus der Leber noch austretende ganze Zuckerquantität mit derjenigen verglichen werden, welche bei gesunden Fröschen möglichst gleicher Grösse aus der ganzen Leber hervortritt. War bei meinen operirten Fröschen nicht weniger Zucker in der Lebervene als bei gesunden, so war, da kein Zucker mehr in den Harn trat, der Beweis geliefert, dass die Fähigkeit der Zuckerzerstörung im Kreislauf durch den Diabetesstich nicht vermindert worden, dass aber vor der Leberunterbindung absolut und relativ zu viel Zucker in's Blut getreten.

Mit den zwei Fröschen der ersten hieher gehörigen Versuchsreihe wurden 5 ganz ähnliche gesunde verglichen und zwar stets so, dass ich, um das Verhältniss des in die Lebervenen eintretenden Zuckers zu bestimmen, zuerst Hirn und Rückenmark zerstörte, dann die Körpervenen unterhalb der Leber und unmittelbar oberhalb des Herzens unterband. Da der Kreislauf noch immer fortdauerte, und auch die Lebervenen sich kräftig zusammenzogen, so hatten sie bald den obern Theil der Hohlvene bis zum Herzen, den früheren Inhalt weiter drängend, nur mit Lebervenenblut gefüllt; sobald ich nach kurzem Zuwarten diesen Zeitpunkt erreicht glaubte, schnürte ich die Hohlvene vor dem Herzen ab, unterband die Pfortader ganz nahe der Leber und schnitt nun letztere mit den Lebervenen und dem mit ihrem Blute gefüllten obern Stücke der Hohlvene aus. Um nun vergleichend bei 2 Fröschen mit ganzer und verkleinerter Leber die zur Ausfuhr für die Lebervenen bestimmten Zuckermassen zu berechnen, glaubte ich keinen Fehler zu begehen, wenn ich die ganze noch thätige und mit Blut erfüllte Lebermasse mit in die Abkochung brachte, da wir doch hier nur solchen Zucker mit einführen, welcher zum Uebergang in die Venen bereit ist.

Ich habe also eigentlich den Zuckerreichthum von Leber und Lebervenenblut zusammen bestimmt, was gegen eine blose Bestimmung der Leber den Vortheil hat, dass hier, wo alles von Blut gedrängt voll ist, das in grösserer oder geringerer Menge ausfliessende Blut nicht eine hier grössere dort geringere Menge Zuckers mit ausspült, wodurch besonders die Vergleichbarkeit der Resultate leidet.

Die Leber wurde nun mit den Gefässen in ein Schälchen gebracht, hier wurden die Gefässe dicht an der Leber abgeschnitten

und alles Blut abfliessen gelassen, während die Lebersubstanz mit einer Pincette in die Höhe gehalten wurde. Die ausgeblutete Lebersubstanz wurde dann gewogen, und darauf mit einer auf sie geschütteten Lösung von schwefelsaurem Natron gereinigt, verkleinert, und mit dem Waschwasser und dem Blute zum Auskochen zusammengebracht.

Erste Versuchsreihe.

a) Unverletzte Frösche.

1) Gewicht der Leber 1,512 Gr. Leber und Blut entfärben 3,3 CC. Fehl. Lösung.
2) Gewicht der Leber 1,134 Gr. verbraucht 2,0 CC. Fehl. Lösung.
3) Leber 1,507 Gr. verbraucht 2,6 CC. Fehl. Lösung.
4) Leber 1,246 Gr. verbraucht 2,6 CC. Fehl. Lösung.
5) Leber 1,379 Gr. verbraucht 2,8 bis 2,9 CC. Fehl. Lösung.

b) Frösche mit theilweise abgebundener Leber und Diabetesstich.

6) Thätige Leberportion wiegt 1,214 Gr. Verbrauch an Fehl. Lösung 3,9 CC.
7) Thätige Leberportion 0,921 Gr. Verbrauch an Lösung 3,8 CC.

Die in Versuch 7 von der Leber abgeschnürte Parthie wog 0,288 Gr., so dass die ganze Leber etwa 1,209 Gr. gewogen.

Zweite Versuchsreihe.

a) Frösche mit Diabetesstich und abgebundener Leber.

1) Thätiger Lebertheil wiegt 1,040 Gr., verbraucht 3,3 CC. Lösung.
2) Thätiger Lebertheil 0,370 Gr., verbraucht 2,1 CC. Lösung.
3) Thätiger Lebertheil 0,748 Gr., verbraucht 3,9 CC. Lösung.

b) Unverletzte Frösche.

4) Leber 0,432 Gr. Verbrauch 1,0 CC. Fehl. Lösung.
5) Leber 1,098 Gr. Verbrauch 2,1 CC. Fehl. Lösung.

Trotz der äusseren Gleichheit der Frösche der ersten Versuchsreihe (alle Weibchen) war, wie man sieht, dennoch die Leber sehr verschieden. Nichtsdestoweniger geht aus der Gesammtvergleichung korrespondirender Zahlen bei operirten und gesunden hervor, dass erstere bei ihrer kleineren thätigen Leberportion doch nicht weniger, ja sogar mehr Lösung reduzirten. Aus den angegebenen Zahlen kann der Leser sich den Zuckergehalt leicht berechnen (10 C.C. Fehl. Lösung = 5 Centigr. Zucker).

Es liegt in diesen Zahlen der Beweis, dass der Zucker nur darum in den Harn tritt, weil er nicht etwa im Verhältniss zum veränderten Verbrauch im Blute, sondern absolut und im Vergleich mit dem gesunden Zustand, viel zu reichlich in der Leber gebildet wird.

Zuckergehalt der Leber bei Diabetes.

Die um die Leber gelegte Ligatur ändert übrigens die Absonderungsthätigkeit des noch mit Blut versorgten Theiles, so dass, wie ich ausdrücklich bemerke, obige Zahlen nicht dazu benutzt werden dürfen, den Zuckergehalt der Leber bei Diabetes mit dem normalen zu vergleichen. Eine Untersuchungsreihe, welche ich bei Bufo cinereus unternommen, wo ich verschiedene Zeit nach dem Diabetesstich den Zuckergehalt der ganzen Leber mit dem normalen unter gleichen Umständen befindlichen Thiere verglich, gibt ein Verhältniss der Diabetesleber zur normalen = 23 zu 15 oder 11 zu 7 nach dem zweiten Tage. In zwei Fällen erschien durch die Operation der Leberzucker auf's doppelte gesteigert, als ich zwei unverletzte, gleichgrosse und zu gleicher Zeit gefangene Thiere verglich.

Zusatz. Weitere Untersuchungen an verschiedenen Thieren haben mich seitdem belehrt, dass eine solche Vergleichung des Zuckergehalts gesunder Lebern mit demjenigen der Lebern künstlich diabetisch gemachter Thiere zu keinem bestimmten Resultate führt und nicht zulässig ist, da bei derselben Species der normale Gehalt an Zucker in allzugrossen Gränzen schwankt. Auch können wir desshalb keine grossen Differenzen erwarten, weil der beim Diabetes überschüssig gebildete Zucker sich nicht in der Leber ansammelt, sondern sogleich mit dem Blute fortgeschwemmt wird. Konstanter als der normale Gehalt der Leber an Zucker ist für für verschiedene Individuen gleicher Grösse der Gehalt der Leber an Amylum. Wir fanden daher eine grössere Uebereinstimmung in dem Maximum, welches die Zuckermenge nach dem Tode durch Gährung erreichen kann. Aber der Diabetes besteht weniger in einer Vermehrung des Amylum (für die in den Leberzellen kaum Raum vorhanden wäre), als in einer grösseren Beschleunigung seiner Umwandlung.

Ist die Erregung von Diabetes von den Nerven aus den bekannten Nervenwirkungen analog?

Als *Bernard* zuerst seine Entdeckung über die Wirkung des Diabetesstiches veröffentlicht hatte, galt dieselbe allge-

mein als eine beispiellose nach den damaligen Kenntnissen durchaus nicht zu erklärende Thatsache. Es fehlte sogar nicht an Schriftstellern, welche in derselben eine ganz neue eigenthümliche Wirkungsweise des Nervensystems erblicken wollten. Die Rathlosigkeit, in welche die künstliche Hervorrufung des Diabetes die Wortführer in der physiologischen Literatur versetzte, erklärt sich besonders aus 2 Umständen. Erstens war nämlich damals, trotz der Bemühungen mancher exakten Forscher, noch die Ansicht ziemlich verbreitet, die auch jetzt noch manche Anhänger zählt, dass die Wirkungen von Hirn und Rückenmark sich direkt nur auf die animale Sphäre, nicht aber auf das vegetative Leben, die Absonderungen, die Gefässe u. s. w. erstreckten, die einem besondern unabhängigen „sympathischen Nervensystem“ unterworfen seien. Die Anhänger dieser Fiktion konnten natürlich nicht begreifen, wie man vom verlängerten Marke aus auf die Absonderung der Leber oder die Zusammensetzung des Urins einwirken könne. Zweitens stand einer rationellen Auffassung das bis heute von *Bernard* und allen seinen Nachbetern wiederholte Dogma entgegen, dass jene Wirkung auf den Urin blos von einer einzigen, erbsengrossen Stelle im Nervensystem zu erlangen sei, oder auch wie *Becker* meint, von zwei beschränkten Stellen, die aber unter sich nicht im Zusammenhang stehen. Es würden also von diesen Stellen aus keine leitenden Bahnen mit analogen Eigenschaften ausgehen und der Einfluss der Operation müsste nach ganz unbekannten Gesetzen von jenen isolirten Punkten auf die absondernden Organe des Unterleibs übertragen werden. Diese letztere Schwierigkeit hat *Bernard* selbst gefühlt und er stellte daher Anfangs die Meinung auf, der Vagus, als der Nerv, welcher zunächst der von ihm piquirten Stelle entspringt, müsse die Erregung auf die Leber übertragen. Bald aber zeigte sich diese Meinung als unhaltbar, da einerseits Reizung des peripherischen Theils des Vagus oder dessen Lähmung gar keinen Diabetes hervorruft, andererseits die von *Bernard* angezeigte Stelle des verlängerten Markes gar nicht im Gebiete des centralen Vagus liegt, wie dies auch *Bernard* selbst zugesteht. Dieser hat auch jetzt diese Ansicht aufgegeben, die ihn, wie er erzählt, bei der Entdeckung des Diabetesstiches geleitet habe. Hätte sich aber *Bernards* damalige Auffassung nicht durch die Erfahrung widerlegt, so wären wir durch sie eigentlich der Sache kaum näher gekommen, da ihr die Annahme zu Grunde liegt, die Reizung eines Nerven könne direkt eine Sekretion verändern. Diese Annahme darf aber keineswegs als ein Er-

klärungsgrund benutzt werden, weil sie nicht mit unsern übrigen nervenphysiologischen Kenntnissen in Einklang steht. Chemische Nervenwirkungen sind zur Zeit noch unbekannt, und die Versuche an den Nerven der Speicheldrüse, auf die man sich jetzt berufen könnte, harren selbst noch ihrer physiologischen Deutung,

Steht denn aber wirklich *Bernards* Versuch so isolirt und unerklärt da? Ich glaube keineswegs. Ja ich behaupte, dass schon zur Zeit der *Bernard*'schen Entdeckung eine genauere Würdigung der damals bereits bekannten experimentellen Thatsachen zu ihrer richtigen Auffassung hätte den Weg bahnen müssen.

Einfluss der Hirntheile auf die Gefässe im Unterleib.

Valentin hatte bereits 1841 (Versuche über die Thätigkeit des Balkens, Repertorium pag. 259) gefunden, dass nach Verletzung gewisser Hirntheile eine viel stärkere Anhäufung von Flüssigkeit im Darm eintritt, die endlich zur Diarrhoe führt, und er vermuthet auch, dass die Absonderung der Leber verändert werde. *Schiff* hat dann 1844 genauer die Stellen des Gehirns bezeichnet, von denen aus die Absonderungen der meisten Abdominalorgane vermehrt und die Ernährungserscheinungen derselben verändert werden können. *Schiff* hat ferner in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen, dass jene Hirntheile dadurch auf die verschiedenen Absonderungsorgane einwirken, dass sie den Tonus ihrer Gefässe beherrschen, so dass eine Hirnverletzung dadurch, dass sie Erweiterungen der Gefässe des Darmes, des Magens, der Leber, deren er ausdrücklich erwähnt, hervorruft, den Kreislauf in denselben modificirt, die Absonderungen reichlicher macht und wenn sie weiter geht, die Ernährung mittelbar beeinträchtigt. Im hiesigen anatomischen Museum befinden sich mehrere Magen von Kaninchen, welche nach Verletzungen der Brücke oder des verlängerten Marks, die Ausdehnung der Gefässe und verschiedene Stadien der von *Schiff* beschriebenen Ernährungsanomalien zeigen. In späteren Arbeiten hat *Schiff* nachgewiesen, dass die Gefässnerven der Unterleibseingeweide von den Sehhügeln und den Hirnschenkeln ausgehend, sich im verlängerten Mark zusammendrängen, wo sie neben den Gefässnerven der übrigen Körpertheile liegen, und dann in den vorderen Strängen des Rückenmarks herabsteigen, bis sie in die betreffenden Organe, durch die Ganglien des Gränzstranges hindurch, übertreten. Auch eine Veränderung des Urins in Folge von Hirnverletzungen, welche die Gefässe der Nieren erschlaffen, nämlich den Uebertritt von Eiweiss in denselben finden wir bereits in den ersten hieher gehörigen Arbeiten von *Schiff* erwähnt.

Wir wissen, dass im Allgemeinen alle Secretionsorgane im vermehrten Masse absondern, wenn sich ihre Gefässe erweitern, und so werden wir es denn von vorn herein als sehr wahrscheinlich ansehen müssen, dass die Leber, deren Zuckerabsonderung jetzt erwiesen ist, den Zucker um so reichlicher erzeugen wird, wenn durch eine Hirnverletzung ihre Gefässe erweitert werden. Auf der andern Seite werden wir nach den bekannten Thatsachen mit allem Rechte vermuthen, dass, wenn nach einer Hirnverletzung die Zuckerabsonderung in der Leber sich steigert, dies auf die von *Schiff* beschriebene Weise durch Erweiterung ihrer Gefässe geschieht. Wir hätten also, um diese Ansicht zu prüfen, zunächst zu untersuchen, ob die Gefässe der Leber beim künstlichen Diabetes wirklich erweitert sind.

Gefässfülle der Leber nach dem Diabetesstich.

Hier liefern uns nun die Erfahrungen von *Bernard* bereits einen Anhaltspunkt. Dieser Forscher hatte bereits früher einige Erfahrungen über die Gefässnerven, besonders des äusseren Ohres und einiger Theile des Kopfes gemacht, aus denen er schliesst, dass Lähmung der zu einem Theile gehenden sympathischen Nerven alle Lebensthätigkeiten dieses Theils erhöhe, und dessen Cirkulation lebhafter mache. Diese Missdeutung richtig beobachteter Thatsachen ist bereits von mehreren Schriftstellern, wie *Brown-Séquard, Schiff, Callenfells* hervorgehoben worden, so dass wir hier nicht weiter darauf einzugehen haben. *Bernard* wurde nun durch seine Auffassung veranlasst, zu untersuchen, ob der vorübergehende Diabetes nach Hirnverletzungen an der von ihm bezeichneten Stelle nicht eine analoge „Erhöhung der Lebensthätigkeiten“ in Folge eines Eingriffs in's Nervensystem sei.

Bernard hat nun (Leçons de physiol. I. pag. 331) in neuerer Zeit gesehen, dass, wenn er Hunden oder Kaninchen in der Gegend des Ursprungs der Vagi in's verlängerte Mark gestochen hatte und ihnen den Bauch öffnete, „au moment où la surexcitation portée sur le foie présentait son summum d'intensité“ . . . . . . „il y avait une plus grande activité de la circulation abdominale, le système capillaire était gorgé de sang, et les vaisseaux de la surface du foie plus apparents qu'à l'état normal.“

Schon vor dem Erscheinen dieser Mittheilung von *Bernard* hatte ich über diesen Punkt eine Reihe von Untersuchungen an Amphibien, Schlangen, Vögeln und Säugethieren angestellt. Ich nahm je zwei gleiche Thiere und liess sie einige Stunden (Säugethiere und Vögel 12 Stunden, die kaltblütigen mehrere Tage)

hungern, damit die normale Farbe der Leber, die bei der Verdauung blutreicher erscheint, mehr hervortrete. Dann machte ich dem Einen einen Stich in das verlängerte Mark oder in den Pons Varolii und legte 2 oder 3 Stunden später beiden die Leber blos. Bei Fröschen wartete ich auch einen oder $1\frac{1}{2}$ Tage nach der Verletzung. Während die Leber des unverletzten Thieres ihre natürliche Farbe hatte, war die des andern viel mehr dunkelroth, ein Unterschied, der am deutlichsten bei Vögeln und Kröten hervortrat. Schnitt ich die Leber an, so ergoss sie viel mehr Blut bei dem operirten Thiere. Ich kann somit die Wahrnehmungen *Bernards* bestättigen, wenn ich auch nicht so glücklich war, einzelne Gefässe auf der Lebersubstanz so genau unterscheiden zu können, dass es mir wie *Bernard* möglich gewesen wäre, ihr Kaliber in den beiden Lebern mit einander zu vergleichen. Dies war mir hingegen bei einigen anderen Unterleibsorganen möglich, die sich ebenfalls hyperämisch zeigten.

War nur ein einfacher Nadelstich in die Centralorgane gemacht worden, so fanden sich die beschriebenen Erscheinungen nicht mehr vor, wenn ich das Thier nicht sehr bald, sondern erst nach einigen Tagen öffnete. Hier war auch dann der Diabetes wieder verschwunden.

Leber nach tieferen Hirnverletzungen.

War aber die Verletzung am Pons Vorolii grösser, so dass Nervenfasern, etwa der einen Hälfte, mit dem Instrument in grösserer Zahl durchgeschnitten waren, so dauerte die Blutfülle der Unterleibsorgane länger an, und wenn ich dann nach Verlauf mehrerer Tage oder einer Woche untersuchte, so fand sich die von *Schiff* bereits vor Jahren beschriebene Folgeerscheinung der Hyperämie, die leichtere Zerreiblichkeit der Leber in kleine Körnchen, und sehr oft gelblichgraue aus Körnchenzellen und Zellenkernen bestehende eingesprengte Massen auf der Schnittfläche der abgewaschenen Leber *). *Schiff* bemerkt schon, dass diese Streifen öfters fehlen.

*) Zusatz. Nach meinen neueren in Gemeinschaft mit meinem Bruder angestellten Versuchen scheint dabei der Fettgehalt der Leber merklich vermehrt zu sein.

Traf die Verletzung vor dem Sehhügel gelegene Theile, die Streifenhügel, die ganze Ausdehnung der Hirnlappen oder das kleine Gehirn, so fand sich keine Ausdehnung der Gefässe der Leber, des Darmes oder der Nieren. *Schiff* hat nach seinen früheren Untersuchungen, die vor der Entdeckung der Aetherisation an den nach den Versuchen gestorbenen Thieren angestellt sind, den

Sehhügel als die oberste Grenze der die Gefässe der Unterleibsorgane beherrschenden Hirntheile angeführt, während die Gefässnerven für den Rumpf und die Extremitäten nach ihm wahrscheinlich schon im verlängerten Marke enden.

Es ist also Thatsache, dass die Leber in Folge des Diabetesstiches bei weitem mehr Blut enthält, als im normalen Zustande, und schon die Möglichkeit, dass diese Blutfülle bei Säugethieren mit dem Diabetes nach einigen Stunden wieder verschwindet, macht es zur Gewissheit, dass dies Blut kein aus den Gefässen ausgetretenes ist. Ist es aber innerhalb der Gefässe, so müssen diese mehr ausgedehnt und weiter geworden sein.

Ich habe versucht, das Lumen der am Leberrand sichtbaren Gefässe unter dem Mikroskop zu messen und mit denen der gesunden Leber zu vergleichen, bin aber hier noch zu keinen positiven Daten gelangt.

Schluss auf die beim Diabetes in Betracht kommenden Nerventheile.

Ist aber der Diabetes wirklich, wie es den Anschein hat, eine Folge jener Ausdehnung der Gefässe der Leber, so gelangen wir zu einem andern beim jetzigen bekannten Sachbestand sehr bedenklichen Schluss. Es muss dann nämlich möglich sein, auf irgend eine Weise Diabetes von allen jenen Theilen des Nervensystems aus hervorzurufen, durch welche nach *Schiff* die Gefässnerven der Leber hindurchsetzen. Wir haben schon oben gesehen, wie uns dieser Schluss dahin führte, bei Fröschen den Diabetes vom Rückenmarke aus zu entdecken, und wie es sich nach den Ansichten des letztgenannten Physiologen erklärt, dass bisher die Piqûre mit der Nadel nur auf das verlängerte Mark wirkte. Wir werden später die Richtigkeit unseres Schlusses auch für andere Theile und andere Thiere zu prüfen haben. Einstweilen aber nimmt eine andere, viel wichtigere Frage unser Interesse im höchsten Grade in Anspruch.

Ist die Wirkung des gewöhnlichen Diabetesstiches eine Reizung oder eine Lähmung?

Gefässerweiterung durch Bethätigung der Nerven.

Zuerst einige Worte zur Verständigung über den Sinn dieser Frage.

Wir zweifeln nicht mehr, dass die vermehrte Zuckerabsonderung eine Folge der Gefässfülle ist, welche nach einem Eingriff in's Nervensystem in der Leber entsteht. Es ist dies im Obigen freilich noch nicht mit ganz genügender Schärfe erledigt, da wir dem Leser den Beweis noch schuldig geblieben sind, dass überall,

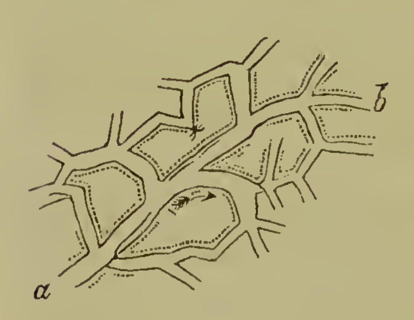
wo bei sonst gesundem Thiere jene Blutfülle erzeugt wird, auch Diabetes sich einstellt; aber wir hoffen, diesen Beweis bald nachzutragen.

Bis vor ganz kurzer Zeit waren der exakten Physiologie nun nur solche Hyperämien nach Nervenverletzungen bekannt, denen ein durch Lähmung verringerter Tonus der Ringfasern der Gefässe zu Grund lag; alle physiologischen und anatomischen Thatsachen stimmten darin überein, dass man sich keine Gefässerweiterung durch eine „aktive“ Anregung der vasomotorischen Nerven zu denken habe, und bekanntlich hat *Henle* die vieldeutigen Beobachtungen der praktischen Medicin, die sich hiermit im Widerspruch befanden, durch seine Hypothese vom Antagonismus der sensibeln und vasomotorischen Nerven zu beseitigen gesucht. Fast alle Anatomen läugneten, dass an der Mehrzahl der Gefässäste andere kontraktile Elemente vorkommen, als solche, welche das Gefäss verengern könnten, so dass nur ihre Unthätigkeit Erweiterung zur Folge hat. Galvanische Reizung der Gefässnerven hat in den Versuchen von *Brown-Séquard, Bernard, Schiff, Callenfels* die Gefässe nur verengert, nie erweitert.

Die Möglichkeit einer Erweiterung durch die Thätigkeit der Gefässnerven ist zwar stets vielfach, besonders von Aerzten, behauptet, aber erst in der neuesten Zeit durch einige schlagende physiologische Versuche bewiesen worden.

Es ist hier der Ort nicht, uns darüber zu rechtfertigen, weshalb wir diese Erweiterung der Gefässe durch Bethätigung der vasomotorischen Nerven annehmen und die hierher gehörigen Experimente zu beschreiben. Wir verweisen auf die Grundversuche, welche *Schiff* in Frankfurt angestellt hat und die auch in der hiesigen Anatomie ganz mit demselben Erfolge wiederholt wurden. Die Versuche von *Schiff* finden sich mitgetheilt in den Verhandlungen der Berner naturforschenden Gesellschaft 1856 pag. 69. Ausser den dort angegebenen Grundversuchen, die freilich jede Möglichkeit einer andern Deutung, selbst durch die *Henle*'sche Hypothese ausschliessen, sind mir noch einige andere Experimente bekannt, in denen eine „aktive“ Gefässerweiterung durch Nervenerregung angenommen werden muss, und es scheint mir, dass es auch nicht unmöglich ist, dieselben vom mikroskopisch-anatomischen Standpunkte aus zu erklären. Es ist bekannt, dass manche grössere Gefässe, besonders Venen, eine kontraktile Längsmuskelschicht besitzen, die, wie *Remak* gefunden, am meisten an den Abgangsstellen ihrer

Aeste entwickelt ist. Denken wir uns ein überall ineinandergreifendes dichtes Gefässnetz mit solchen Längsmuskeln, die also ringförmig die kleinen Parenchymmaschen zwischen den Gefässchen umgeben, so müssen, wenn ein Reiz nur die Theile des Nerven trifft, die auf die Längsmuskeln wirken, die Parenchymmaschen komprimirt, verengt und die Gefässe erweitert werden. Es ist nun klar, dass, wenn an einem Organ, das die aktive Erweiterung zeigt, sich solche längslaufende Gefässmuskeln wirklich finden sollten, (und bis jetzt konnte ich mich noch nicht von ihrer konstanten Gegenwart überzeugen) folgender Versuch eine Stütze meiner Ansicht wäre. Man schneide mehrere auf beiden Seiten von einem Hauptgefässstamme entspringende Aestchen quer durch, der Längsmuskel, der das Hauptgefäss auseinander ziehen soll, ist dann an dieser Stelle quer durchschnitten, man errege nun die aktive Erweiterung. Man bemerkt jetzt, dass der zwischen den Schnitten liegende Theil des Hauptgefässes viel mehr verengert bleibt, als das übrige Gefässrohr. Zum Beweise, dass dies nicht etwa geschieht, weil man die Gefässnerven bei der kleinen Operation durchschnitten, galvanisire man jetzt den Gefässnervenstamm und das Gefäss zieht sich noch überall gleichmässig zusammen.



In dieser schematischen Figur ist a b das Hauptgefäss, aus dem jederseits drei Nebengefässe entspringen, welche durch weitere Verästelungen bald mit einander zu Gefässringen anastomosiren. In diesen Gefässringen laufen nun zusammenhängend die hypothetischen Längsmuskeln wie die punktirten Linien. Diese Längsmuskelringe müssen also das Gefäss a b auseinanderziehen, wenn sie beiderseits zugleich in Thätigkeit sind. Schneidet man 'aber jederseits die drei Nebengefässe quer durch, so fehlt die Thätigkeit der Längsmuskeln und das Gefäss a b bleibt an dieser Stelle enger.

Gefässerweiterung durch Reizung ist bis jetzt nur durch Vermittlung der Centraltheile, nie direkt durch Reizung der Gefässnerven erzielt worden. Dies führt zu der Wahrscheinlichkeit, dass es besondere Gefässnervchen für die Quer- und Längsfasern gibt, welche in der komplizirten Mechanik der Centraltheile für sich gesondert angeregt werden können. Unsere Reizung der Gefässnerven aber trifft beide Arten von Nerven stets zugleich und daher tritt die Wirkung der mächtigeren Ringfasern der Ge-

fässe in den Vordergrund. Es ist darum kein Beweis gegen die Gegenwart einer aktiven Erweiterung, dass man sie bis jetzt noch nicht durch Galvanismus oder durch direkte Ansprache der Gefässnerven erzeugen konnte. Zu den charakteristischen Kennzeichen einer Erweiterung durch Reizung gehört es aber, 1) dass sie, soweit unsere Erfahrung reicht, stets viel beträchtlicher ist, als die Erweiterung durch Lähmung; 2) dass sie bald aufhört, wenn die Gefässnerven durchschnitten werden, dann tritt die schwächere aber dauernde Lähmungserweiterung ein; 3) dass sie auch ohne Lähmung der Gefässnerven nie auf längere Zeit gleichmässig erhalten werden kann, sondern einige Zeit nach der Reizung und oft sehr rasch wieder verschwindet; 4) dass, wenn sie ein, oder in andern Fällen wenige Male wiederholt hervorgerufen worden, die Reizempfänglichkeit für sie eine Zeit lang verringert oder verschwunden ist, so dass dann der Reiz ohne Wirkung bleibt.

Anmerkung. Ausser den in den Berner Schriften niedergelegten Thatsachen, (die als Anlage zu dieser Arbeit mitgetheilt werden), ist hier noch zu erwähnen, dass die Gefässe des Ohres sich erweitern, wenn man dessen sensible Nerven nach ihrer Durchschneidung am centralen Ende reizt. Diese Beobachtung ist zuerst bei Kaninchen gemacht worden, sie bestätigt sich aber auch für andere Thiere und in sehr auffallender Weise bei Meerschweinchen. Bei den letzteren wird unmittelbar nach der Durchschneidung des Cervicalis auricularis das ganze Ohr oder der grösste Theil desselben rother und wärmer. Man befestigt das centrale Ende des durchschnittenen oder zerquetschten Nerven in eine Fadenschlinge, die bis zum andern Tag liegen bleibt. Jetzt ist das Ohr wieder viel kälter und blasser geworden. Wird nun das centrale Ende des Nerven entweder mechanisch oder mittelst des Elektromotor nur eine Secunde lang stark gereizt, so sieht man bald die Gefässe des Ohres sich sehr stark erweitern. Während aber in den hintern zwei Drittheilen der breiten Ohrmuschel diese Erweiterung nur sehr vorübergehend ist, nimmt sie in den meisten Versuchen am vordern Drittheil mehrere Minuten lang zu und nach 10—12 Minuten ist hier das Ohr brennend heiss und sehr roth, fast wie erysipelatös. Nachdem sich die Röthe endlich langsam verloren hat, kann man den Versuch mit demselben Erfolg zum zweiten ja zum dritten Male wiederholen. Ich habe dies in Frankfurt mehrfach vorgezeigt.

Bei denjenigen Hunden, bei welchen nicht alle Gefässnerven des Ohres im Sympathikus am Halse verlaufen, ist es möglich mehrere Tage nach der Durchschneidung des genannten Nerven, das wieder sehr erkaltete Ohr vorübergehend wärmer zu machen, wenn man den centralen Theil des Sympathicus in der Nähe des untern Halsknotens, oder dieses Ganglion selbst mechanisch reizt.

Es wäre denkbar, dass der Umstand, dass Durchschneidung des Sympathicus anfangs das Ohr um so vieles wärmer macht, als die später andauernde Wirkung der Lähmung, dadurch zu erklären wäre, dass wir im ersten Momente neben der lähmenden Wirkung des Schnittes auch einen Reflex vom verwundeten centralen Ende auf die andern Gefässnerven des Ohres und dadurch eine aktive Erweiterung vor uns hätten.

Mit Unrecht ist behauptet worden, dass die hier beobachtete Erweiterung der Gefässe nach Reizung der sensibeln Nerven des Ohres nur eine secundäre Wirkung der Erschöpfung durch eine im ersten Momente nach der Reizung vorhandene schnell vorübergehende sehr energische Verengerung der Gefässe sei, die man allein als aktiv betrachten könne. Denn wenn auch eine solche momentane Verengerung immer vorhanden wäre, (was ich nach meinen Beobachtungen in Abrede stellen muss), so würde sie sicher eine geringere Erschöpfung hinterlassen, als eine durch direkte galvanische Reizung der Gefässnerven erzeugte und viel länger angehaltene Verengerung. Und doch wird die letztere, wie ich gesehen, nie von einer so starken Erweiterung und Erwärmung gefolgt, wie die Reizung des centralen Endes der sensiblen Nerven. Es ist übrigens richtig, dass in vielen Fällen ganz unmittelbar nach der plötzlichen Reizung der Gefühlsnerven das Ohr der Kaninchen erblasst. Es rührt dies aber nicht von einer Gefässverengerung her, sondern ist die Folge der bekannten Einwirkung eines plötzlichen Schreckens auf den Herzschlag. In der That fehlt diese Erblassung immer, wenn man Thiere nimmt, denen beide Accessorii ausgerissen sind, bei denen das Herz also auf diese Weise nicht zum Stillstand kommt.

Man sieht, welches Interesse die hier berührten Erscheinungen darbieten, namentlich zur Erklärung der sogen. Reizkongestionen nach mechanischen oder chemischen Eingriffen auf die peripherischen Enden der sensibeln Nerven. Ich machte daher noch weitere Versuche mit Reizung der sensibeln Wurzeln der Hinterextremitäten am Rückenmark. Aber nur in einzelnen Fällen gelang es, durch eine momentane Reizung der hinteren Wurzeln des plexus ischiadicus bei Katzen eine Erwärmung des entsprechenden Fussballens hervorzurufen. Die speziellen Bedingungen, von welchen der Erfolg abhängt, sind mir noch unbekannt. Die Art und besonders die Dauer der Reizung wird es wohl bestimmen, ob hier die Gefässnerven überhaupt, ob die verengernden, ob die erweiternden reflectorisch angeregt werden. Alle reflectorisch angeregte oder von Nerven aus direkt erzeugte Sekretion besteht, scheint es mir, in einer Bethätigung der erweiternden Gefässnerven.

Was die oben mitgetheilte Vermuthung über das anatomische Substrat der aktiven Gefässerweiterung betrifft, so habe ich mich zu derselben erst entschlossen, nachdem die Möglichkeit der Existenz radiärer Muskelfasern an den Gefässwänden durch neue Untersuchungen genügend widerlegt war. Nachdem ich alle die hier vorgeführten Thatsachen im Jahre 1854 dem Frankfurter mikroskopischen Vereine mitgetheilt, sprach ich die Ansicht aus, dass wahrscheinlich radiäre Muskelfasern die Erweiterung bewirkten und dass mir weitere mikroskopische Untersuchungen hierüber wünschenswerth schienen. In Verbindung mit einer von diesem Vereine ernannten Kommission wurden die verschiedenen Gefässwände und ihre Umgebungen auf's Neue geprüft, und obgleich einzelne Präparate eine Deutung im Sinne meiner Vermuthung zuzulassen schienen, stellte es sich doch bei schärferer Untersuchungsmethode ganz bestimmt heraus, dass radiäre Gefässmuskeln nirgends vorhanden seien.

Ist der künstliche Diabetes eine Lähmung.

Untersuchen wir nun, ob der vom Nervenystem erzeugte Diabetes und die ihm zu Grunde liegende Hyperämie nach ihren gesammten Eigenthümlichkeiten der einen oder der andern Art von Gefässerweiterungen beizuzählen ist.

Die Operation selbst, welche den Diabetes erregt, scheint eher für das Vorhandensein einer lähmenden Einwirkung zu sprechen. So lange man sich des blosen Stiches bediente, war dieser Punkt zweideutig, denn ein Stich in die Centraltheile kann allerdings reizen, er kann Zuckungen und Schmerz erregen, er kann aber auch eine beschränkte Stelle lähmen, ja es ist keineswegs gegen alle Analogie, anzunehmen, dass sich seine lähmende Wirkung eine Strecke weit über die Ränder des Stiches hinaus verbreite. Die andere Art der Operation am Rückenmark der Frösche aber, durch die ich den Diabetes ganz auf dieselbe Weise wie nach der Piquüre hervorgebracht habe, so ganz in jeder Beziehung dem durch Piquüre entstandenen ähnlich, dass wir für beide die gleiche Ursache der Entstehung annehmen müssen, scheint auf den ersten Blick ganz entschieden für die lähmende Wirkung der Operation zu sprechen. Es ist nämlich für den Erfolg der Operation bei Fröschen ganz gleickgültig, ob ich das Rückenmark im oder über dem vierten Wirbel nur quer durchschneide, oder ob ich das ganze hinter dem Schnitt gelegene Segment des Rückenmarkes mit der Nadel gleichzeitig zerstöre. Jedesmal hält der Diabetes bei normalen Fröschen wenigstens bis zum 4. Tage an.

Schlüsse aus dem Operationsverfahren.

Im Augenblick, wo ich das Mark durchschneide oder zerstöre, reize ich allerdings, was aber soll den Reiz noch 4 Tage lang unterhalten, wenn der gereizte Theil sogleich vollständig zerstört ist. Man müsste denn die unwahrscheinliche Hypothese aufstellen, dass die im Momente des Reizes entstehende Gefässerweiterung oder vielmehr ihre Folgen, um bei Säugethieren 6 bis 16 Stunden, um bei Fröschen bis zum 4., ja zum 6. Tag zu bestehen, keines fortgesetzten Reizes bedürfe, sondern dass sie einmal hervorgerufen, längere Zeit brauche, um sich zurückzubilden.

Allerdings ist es richtig, dass jede uns bekannte Gefässerweiterung durch Bethätigung der Nerven nicht sogleich mit dem Aufhören des Reizes schwindet. Ja sie kann sogar in den ersten Momenten nach der Reizung vielleicht noch etwas zunehmen. Solche Hyperämien auf blosen vorübergehenden Nervenreiz können bei Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen noch $^3/_4$ bis 1 Stunde nach der verschwindend kurzen Anwendung des Reizes fortbestehen. Haben wir uns einmal durch die Grundversuche von der Möglichkeit einer längere Zeit fortbestehenden Gefässerweiterung durch Bethätigung der Nerven überzeugt, so dürfen wir mit grosser

Wahrscheinlichkeit auch die Fälle hierher zählen,, in denen ein fremder Körper, ein Insektenstich, Röthe und vermehrte Absonderung in einem sehr empfindlichen Körpertheile hervorruft, und es ist bekannt, dass hier die Röthe sehr lang die Entfernung des Reizes überdauern kann, jedenfalls noch länger als eine Stunde, doch sind diese letztangeführten Fälle der elementaren Analyse noch nicht zugänglich genug.

Erscheinungen im Gebiete des vegetativen Lebens, welche bei Säugethieren Stunden in Anspruch nehmen, können allerdings bei den so langsam vegetirenden Fröschen in eben so viel Tagen verlaufen, und so war zwar die eben berührte Hypothese nicht ohne alle Analogie, aber jedenfalls bedarf es zu ihrer Annahme gewichtiger Gründe, welche die aktive Natur der Leberhyperämie nach Diabetesstich darthun.

Die Art der Operation schliesst also eine Reizung nicht geradezu aus, macht aber eine Lähmung wahrscheinlicher.

Das Verschwinden des Diabetes.

Der einzige bis jetzt bekannte Umstand, der gegen die Annahme einer Lähmung spricht, ist der, dass der Diabetes stets nach einiger Zeit gänzlich aufhört, dass sich die Röthung der Leber wieder verliert, während die Lähmung doch bis zur Heilung der Verwundung fortdauert. Die *Bernard*'sche Methode der Piqûre ist hier in so fern zweideutig, als man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen kann, dass nicht der Stich selbst die Lähmung hervorrufe, sondern dessen momentane Einwirkung auf die nächstliegenden Hirngebilde, wie sich um einen Stich in die Haut ein rother Hof bildet. Nach kürzerer oder längerer Zeit, wenn sich die lähmende Wirkung auf die Nachbartheile wieder verloren, verschwinde der Diabetes und der unschädliche kleine Stich bleibe zurück. Dies Räsonnement passt aber nicht für unsere Art der Diabeteserzeugung bei Fröschen. Man kann das Rückenmark vom 4. Wirbel an ganz zerstören, so dass die hier erzeugte Lähmung wochenlang unverändert fortdauert, aber so lange auch das Thier lebt, der Diabetes dauert nur 4 Tage. Die Hyperämien durch Lähmung aber dauern so lange an, wie die Lähmung selbst, und nie hat man sie vor ihrer bewirkenden Ursache verschwinden sehen.

Man kann hier nicht annehmen, dass, während im untern Theil des Rückenmarksgebietes die Lähmung dauernd sei, durch die Wunde im hintersten Theil des obern Segmentes eine nur vorübergehende Lähmung bewirkt werde, und dass gerade diese letztere den Diabetes erzeuge. Wir werden bald den strengen

Beweis liefern, dass der Diabetes von der Affection des unteren Segmentes ausgeht.

Es lag also die Vermuthung nahe, dass vielleicht andere Umstände der längeren Fortsetzung des Diabetes, bei Säugethieren nach einigen Stunden und bei Fröschen nach 4 Tagen, trotz der fortdauernden Lähmung entgegenstehen.

Und solche Umstände sind denkbar. Der dauernde Diabetes könnte endlich das Material für den Zucker oder das Ferment zu seiner Bildung erschöpft, oder das Thier vorübergehend so geschwächt haben, dass es keinen Zucker mehr absondert.

Ich habe mich überzeugt, dass diese Umstände nicht eintreten. In der ersten Zeit nach dem Diabetes liefert die Leber immer noch mehr Zucker als normal, dann mindert sich das Verhältniss, aber in der Regel ist bei Fröschen Zucker und Ferment in Menge vorhanden, die Amylumbläschen fehlen nicht. Erkrankung der Thiere kommt bei Säugethieren manchmal, aber nur ausnahmsweise vor. Bei Kröten habe ich Fälle getroffen, wo bald nach Aufhören des Diabetes das zuckerbildende Ferment in der Leber vermindert war, aber es war nicht ganz erschöpft.

Hier war also die Ursache des Aufhörens des Diabetes nicht zu suchen, und dies um so weniger, als beim Eintritt von Verhinderungsursachen dieser Art die paralytische Bluterfüllung der Leber jedenfalls hätte fortdauern müssen. Ich lege keinen Werth darauf, dass ich sie bei Fröschen am 5. und 6. Tage schon vermisste, weil bei Fröschen paralytische Hyperämien nie recht charakteristisch und gleichmässig ausgesprochen sind. Aber auch bei Säugethieren fehlte die Hyperämie der Leber, die anfangs vorhanden war, einige Tage nach der Operation und vor Heilung der Wunde. Diese Verhältnisse stehen also jedenfalls in Widerspruch mit der lähmungsartigen Natur des Diabetes und lassen seine Entstehung aus einer Reizung vermuthen.

Isolirte Wirkung auf die Hinterstränge des Marks.

Beruht der Diabetes auf Reizung, so wird er wohl auch hervorzubringen sein, wenn man gar keine Lähmung erzeugt und die Reizung, wie sie gewöhnlich auf's ganze Rückenmark wirkt, nur auf die reizbaren Theile desselben, auf die Hinterstränge applizirt. Diese Voraussetzung fand sich vollkommen gerechtfertigt. Rana, Bufo und besonders viele Pelophylax, denen ich das Rückenmark in der Höhe eines Wirbels bloslegte, hatten keinen Zucker im Urin. Es wurden nun nur die Hinterstränge quer durchschnitten, die Thiere hüpften munter umher, keine

Lähmung war bemerkbar, aber der Urin führte bis zum 4., bei einer Pelophylax bis zum 5. Tag reichliche Mengen von Zucker. Es ist für den Magen, für den Rumpf und die Extremitäten bewiesen, dass ihre Gefässnerven nicht in den Hintersträngen des Marks verlaufen. Nehmen wir der Analogie nach dasselbe für die Leber an (und für die Leber der Säugethiere ist dies zu beweisen, aber nicht für die der Frösche), so haben wir hier den vorübergehenden Diabetes mit der begleitenden Hyperämie ohne allen lähmenden Eingriff.

Auch bei Kaninchen habe ich durch Durchschneidung der Hinterstränge des Halsmarkes, ohne Verletzung der Vorder- und Seitenstränge einen $9^1/_2$ Stunden anhaltenden Diabetes hervorgerufen. In mehreren dieser Versuche waren sogar die Hinterstränge selbst nicht einmal ganz vollständig durchschnitten.

Wirkung tetanisirender Einflüsse.

Aber noch andere Beobachtungen, die ich über den Diabetes bei Fröschen gemacht, sprechen dafür, dass er durch Reizung der Centralorgane erzeugt wird. Ich habe versucht, ob er durch direkte Anregung der Nervencentra zu erzeugen ist, und habe den Galvanismus angewendet, der aber zu negativen Resultaten führen musste, weil eine direkte Reizung der Gefässnerven, wie wir wissen, auch die Ringfasern der Gefässwände in Thätigkeit setzt und so nur Gefässverengerung erzeugt. Ich bemerke, dass ich in 8 oder 10 Fällen nach schwacher Tetanisirung des obersten Theiles des Rückenmarks Diabetes erzielte, aber ich bin nicht sicher, wie viel hier die mechanische Insultation des Markes durch die Berührung der Drähte mitwirkte. Letztere allein kann schon genügen. Ich musste also andere indirekte intensive Reize auf die Nervencentra wirken lassen, um so auf dem Wege des Reflexes vielleicht die erweiternden Gefässmuskeln isolirt in Erregung zu versetzen. Gifte, welche die bewegenden Nerven indirekt aber sehr kräftig in Thätigkeit setzen, schienen mir zu diesem Versuche geeignet, und hier durften nur Frösche angewendet werden, da Säugethiere den Tetanus längere Zeit nicht aushalten. Frösche, die man mit Strychnin oder Opium in Tetanus versetzt hat, kann man in diesem erregbaren Zustande, besonders im Spätherbst, oft über 14 Tage lang am Leben erhalten. Es wurden nun zuerst Frösche mit Strychnin vergiftet und der Tetanus dadurch beständig angeregt, dass ich sie in ein Glas setzte, welches durch eine von einem Uhrwerk beständig bewegte Stange von Zeit zu Zeit gestossen wurde. Als Uhrwerk verwendete ich einen Bratenwender.

Strychnindiabetes.

Die Sache fiel ganz erwünscht aus, der Frosch, der sich in beständiger tetanischer Erregung befand, zeigte den zuckerreichsten Urin, den ich je bei einem Thiere angetroffen. Die beständig erneute Erregung, die natürlich viel intensiver war als durch einen Stich oder Schnitt, hatte hier ihr Möglichstes gethan. Der Frosch wurde länger als eine Woche erhalten, aber nach dem 4. Tage verschwand im Urin der bis dahin so reichlich vorhandene Zucker. Eine Wiederholung dieses Versuchs führte zu einem gleichen Resultat, und später erkannte ich, dass das Uhrwerk, welches an das Glas anklopfte, ganz überflüssig war, da selbst die Erschütterungen im Zimmer und der »spontane« Tetanus nach mässiger Strychninvergiftung genügten, den Diabetes zu erzeugen, freilich mit etwas weniger reichlichem Zuckergehalt. Das Gift hat hier gewiss nur indirekt erregend, nicht lähmend gewirkt, und es konnte dennoch Diabetes in diesem Masse hervorbringen.

Zusatz. *Coze* hat im vorigen Jahre bestättigt, dass Opiumvergiftnng den Zuckergehalt der Leber sehr erhöht und dass derselbe, wie *Coze* meint, auf's Doppelte ansteigt. Mit noch andern Alkaloiden habe ich seitdem ähnliche Resultate erlangt, wenn sie tetanisirend wirkten.

Meteorische Einflüsse.

Nicht nur Gifte, auch andere Einflüsse, welche tetanische Zustände auf schwache sensible Erregungen hervorrufen, können starken Diabetes erzeugen. Allen Froschzüchtern ist es bekannt, dass Frösche, die man im Sommer in Gläsern mit oder ohne Wasser hält, manchmal plötzlich alle fast gleichzeitig in Tetanus verfallen und schnell sterben, ohne dass sie vorher das geringste Zeichen von Krankheit gegeben. Nach meinen Beobachtungen ist dieser schnell tödtliche Tetanus fast immer bei Gewittern zu fürchten, und ich habe an dieser Krankheit, die mir früher oft 50 bis 60 Frösche in einer Stunde wegraffte, viel weniger Thiere verloren, seitdem ich sie stets, wenn ein Gewitter drohte, aus dem Zimmer in einen tiefen Brunnentrog mit fliessendem Wasser brachte. Die ergriffenen Frösche benehmen sich kurze Zeit vor dem Tode ganz wie mit Strychnin vergiftete. Es ist mir nun gelungen, einen Frosch, der gerade im Tetanus war, noch dadurch am Leben zu erhalten, dass ich ihn in anderes frisches Wasser brachte. Das Thier lebte hier tetanisch noch mehrere Tage und sein Harn war merkwürdigerweise ebenso reich an Zucker wie bei den vergifteten. In allen diesen Fällen sah ich aber ebenfalls den Zucker nur bis gegen den 4. Tag.

Lähmung ohne Diabetes.

In den vorhergehenden Versuchen haben wir den Diabetes ohne Lähmung, nun will ich zeigen, dass, wenn man die Reizung vermeidet, man die Lähmung ohne Diabetes hervorrufen kann. Um die mit dem Eingriff verbundene Reizung zu eliminiren, muss man die Frösche ätherisiren, nicht in dem Grade, wie man es gewöhnlich thut, bis alle deutliche Schmerzempfindlichkeit bei den Versuchen entfernt wird, sondern bis jede Spur von Leben und Reizbarkeit der Centraltheile und also auch die Athmung gänzlich geschwunden ist und bis das Einstossen und das Bewegen der Nadel im Spinalkanale auch nicht die geringste Zuckung mehr hervorruft. Die Frösche liegen jetzt wie todt da, und erholen sich spät und sehr langsam. Macht man in diesem Zustande von Scheintodt den Diabetesstich, durchschneidet man das Rückenmark, oder zerstört dessen hintere Hälfte, so wird in Folge dieser Operationen beim wieder erwachten Thiere nie Diabetes entstehen. Man hat auf diese Weise die Reizung gänzlich vermieden und die Lähmung isolirt. Dieser interessante, leicht zu wiederholende Versuch, der uns in der Folge noch zu manchen andern Entdeckungen den Weg bahnen wird, erheischt indessen einige Erläuterungen.

Bei Säugethieren ist dieser Versuch aus zwei Gründen nicht gut auszuführen, denn erstens wird man selten jenen Grad der Aetherisation erreichen, der hier erforderlich ist, ohne das Leben des Thieres zu vernichten. Zweitens aber würde, wenn man die erste Bedingung mit Hülfe künstlicher Respiration erfüllen wollte, der Einfluss des Aethers auf die Leber selbst hinderlich werden. Wir werden im folgenden Fragmente sehen, dass die Aetherisation bei Säugethieren unter gewissen Bedingungen Diabetes hervorruft, indem sie wie manche andere arzneiliche Materialien direkt die Leber reizt. Dies ist bei Fröschen nur in sehr geringem Grade der Fall, so dass kein Diabetes durch Aetherisation entsteht, wenigstens nicht, wenn man den Versuch zu einer Zeit anstellt, wo die Metamorphose des winterlichen Leberamylums in Zucker schon ganz vorüber ist, so dass die Leber nicht mehr mit Zucker geradezu überladen ist. Im Sommer wähle man also Rana und Bufo zu dem in Rede stehenden Versuche und erst spät im Herbste nehme man Pelophylax. Ferner hat man dafür Sorge zu tragen, dass das Rückenmark des Thieres nicht nach dem Erwachen etwas gereizt und dadurch der Versuch ganz oder theilweise vereitelt wird. Man lege daher, wo es nicht unumgänglich nöthig ist, das Rückenmark nicht blos, sondern dringe mit einer Nadel zwischen den Wirbelbogen ein. Hat man aber das Mark blosgelegt, so

setze man den Frosch kaum in Wasser und sperre ihn nicht mit andern Fröschen zusammen.

Zusatz. Es hat sich gezeigt, dass die hier gemachten Klauseln nicht nöthig waren, und es es ist sicher, dass zu keiner Zeit bei tiefer Aetherisirung ein Diabetesstich gelingt.

Die Aetherwirkung hemmt den Diabetes durch Vermeidung der Reizung.

Ehe wir die hier mitgetheilte Thatsache zu weiteren Schlüssen benutzen, haben wir uns zu versichern, dass die Aetherisation nicht auf eine andere Weise den Diabetes hemmt, als durch Vermeidung der Reizung. Ob nicht etwa der Aether im Blute die Elemente zur Bildung des Zuckers zerstört, oder was man sonst vermuthen könnte. Hier ist die Controlle sehr leicht. Kröten und Frösche wurden ätherisirt bis zum Scheintod und erst als sie fast vollkommen wieder erwacht waren, wurde ihnen der Diabetesstich gemacht. Der Zucker im Harn trat ganz normal auf.

Fröschen und Kröten wurde der hintere Theil des Rückenmarkes vom vierten Wirbel an zerstört, sie waren dabei schwach ätherisirt, oder der Versuch wurde auch ohne Aether gemacht. Die Thiere wurden dann gleich nach beendeter Operation bis zum Scheintod durch Aether betäubt. Sie wurden nichtsdestoweniger diabetisch.

Der Diabetes verlangt nicht die Fortdauer des Reizes.

Also der Aether wirkt nur, wenn er die Reizung eliminiren kann, und verhindert den Diabetes auf keine andere Weise. Im zweiten der so eben angeführten Versuche dauerte trotz der Aetherisirung der vorher erzeugte Diabetes fort. Da aber die Aetherisirung eine vom Moment der Verletzung her noch fortbestehende Reizung ebenso inhibirt hätte, wie eine Reizung, die während des Rausches selbst angebracht wird, so ist hierdurch erwiesen, was wir schon oben aus dem Erfolg der Zerstörung des Rückenmarkes als wahrscheinlich hergestellt hatten, dass die Fortdauer des Diabetes nicht die Fortdauer des erregenden Reizes verlangt.

Wir haben also, trotzdem wir mit einer durch den bisherigen Stand unserer Kenntnisse gerechtfertigten gewissen Vorliebe für die Lähmungstheorie des Diabetes an diese Untersuchung gegangen sind, uns nach und nach durch eine Reihe von neu entdeckten unerwarteten Thatsachen überzeugen müssen, dass der Diabetes ganz unabhängig von der etwaigen Lähmung ist, und dass er vielmehr in allen bisher betrachteten Versuchen *nur durch Reizung erzeugt wird*, und dass es einer momentanen Reizung genügt, um den Diabetes bei verschiedenen Thieren verschieden lange Zeit zu erhalten.

Fortdauer oder Wiederholung der Reizung ist fruchtlos.

Wenn aber die Reizung nicht vorübergehend ist, sondern längere Zeit fortdauert, wird sich dann auch der Diabetes länger erhalten? Der vorhin angeführte Versuch, wo ein mit Strychnin vergifteter Frosch längere Zeit durch einen Bratenwender erschüttert wurde, und die Erfahrungen beim Strychnintetanus überhaupt, wo der Diabetes zwar stärker als sonst war, aber nie über den 5. Tag dauerte, scheinen diese Frage zu verneinen. Ich habe ausserdem gefunden, dass es durch kein Mittel möglich ist, den Diabetes zwei Mal sogleich hinter einander zu erzeugen. Hat man den Diabetesstich am Kopfe gemacht und wartet bis kein Zucker mehr in den Harn tritt, so kann man vom Rückenmark aus keinen neuen Diabetes hervorrufen; hat man das Rückenmark quer durchschnitten, so gelingt es nicht, den Diabetes zu verlängern, wenn man dann den hintern Theil des Rückenmarkes zerstört. Bemerkenswerth aber ist es, und dies zersört den Hoffnungsschimmer, den die Lähmungstheorie in diesen Erfahrungen erblicken könnte, dass, wenn die erste Operation unter dem Einfluss tiefer Aetherisirung vor sich gegangen, die sonst wirkungslose zweite Operation nun Zuckerharnen hervorruft.

Wir haben bereits gesehen, dass diese sonderbaren Thatsachen, die merkwürdigerweise keinem früheren Beobachter aufgefallen sind, sich nicht durch eine Erschöpfung des für den Zucker erforderlichen Materials erklären lassen. Wir wissen aber, dass auch manche andere Reizungshyperämien sich nicht mehrere Male hinter einander hervorbringen lassen, weil die Erregbarkeit des Nervensystems abnimmt. Aehnlich verhält es sich ja auch bei vielen Reflexbewegungen. Freilich ist noch eine auszufüllende Kluft zwischen einem Versagen nach mehrmaligem Erfolge, wie es öfter vorkommt und dem beständigen Versagen nach dem ersten aber konstanten Erfolg. Vielleicht trägt das bei Kröten von mir beobachtete Verschwinden des Ferments nach Diabetes manchmal zu den eben erwähnten Erscheinungen bei. Bei Kaninchen, wo der Diabetes nach der Piquüre nur wenige Stunden dauert, gelingt es später als 48 Stunden nach dem Aufhören des Zuckerharnens es durch einen Stich auf der andern Seite wieder hervorzurufen.

Auf welchem Wege wird der Reiz zu den Eingeweiden fortgeleitet?

Die Resultate der vorstehenden Versuche machen es möglich, auch über den Weg des Reizes etwas Näheres zu erfahren. Es

ist zunächst klar, dass, wenn wir Theile des Nervensystems von einander isoliren wollen, die von uns gefundene Wirksamkeit der Aetherisation zur Eliminirung der Reizung ganz unschätzbar wird, denn es ist vor Allem nöthig, dass man nicht durch die Vorbereitung die Reizbarkeit erschöpfe.

Der Reiz durchläuft das Rückenmark absteigend.

I. Wenn ein Schnitt durch das Rückenmark oder durch dessen hintere Stränge Diabetes hervorruft, so könnte man sich auch denken, diese Operation habe nicht eigentlich unmittelbar durch das Rückenmark gewirkt, sondern durch die centrale Stelle im verlängerten Mark, auf welches die Reizung des Rückenmarkes übertragen worden sei, wie doch auch eine Durchschneidung des Rückenmarks Bewegung der Augen hervorruft, ohne dass es zu den Augen direkt motorische Einflüsse sendet. Das verlängerte Mark aber könnte durch den Vagosympathikus auf die Leber einwirken.

Durch einen Querschnitt zwischen drittem und viertem Wirbel wurde das Rückenmark eines tief ätherisirten Frosches getrennt und der vierte Wirbel wurde weggenommen. Hierauf liess man das Thier sich fast erholen und zerstörte das Mark im vierten Wirbel. Diese Zerstörung des vom Hirn bereits abgetrennten hintern Rückenmarksstückes machte den Frosch diabetisch, also muss die Reizung im Rückenmark herabsteigen, wie wir dies schon früher angenommen haben.

Als Gegenprobe wurde in einem ähnlichen Versuch das obere Markstück theilweise zerstört und der Diabetes blieb aus. Der Reiz durchläuft also das Rückenmark nur in absteigender Richtung.

Der Reiz folgt den Vordersträngen des Marks.

II. Am obern Rande des vierten Wirbels wurde einem tief ätherisirten Thiere das Rückenmark so weit eingeschnitten, dass, wie die spätere Untersuchung des in Chromsäure gehärteten Präparates zeigte, nur noch die Vorderstränge und ein kleiner Theil der grauen Substanz übrig geblieben waren. Der dritte Wirbel wurde weggenommen. Den andern Tag überzeugte ich mich, dass der Frosch nicht diabetisch war und durchschnitt ihm nun ohne tiefe Aetherisation das ganze Rückenmark am obern Rand des dritten Wirbels. Das Thier wurde diabetisch, und es folgt aus diesem Versuche, dass der Reiz durch den vorderen Theil des Rückenmarkes nach unten geleitet wird.

Analog eingerichtete Gegenversuche zeigen, dass die Hinterstränge den Reiz nicht zu leiten vermögen.

Der Reiz geht durch den Sympathicus.

III. Einem grossen Pelophylax im Herbste bei tiefer Aetherisation die Bauchwände von einer Seite her geöffnet und das Thier an einer Pinzette, welche die Wirbelsäule von der Wunde her festhielt, schwebend so aufgehängt, dass die nach unten ziehenden Baucheingeweide von der Wirbelsäule wichen und die Verbindungsäste zwischen den Spinalnerven und den Bauchganglien angespannt und deutlich wurden. Mittelst einer feinen Pinzette wurden nun die rami communicantes des vierten und fünften Spinalnerven und das ihnen entsprechende Stück der Gränzsträuge, mit dem grossen an der Verbindungsstelle beider Aorten befindlichen Gränzganglion ausgerissen. Als sich das Thier nach Schliessung der Wunde wieder erholt hatte, war vom Rückenmarke aus kein Diabetes zu erzielen. Die Leber enthielt vielen Zucker.

Und durch das Ganglion coeliacum.

IV. Einem grossen Pelophylax wurde die Bauchhöhle wie oben geöffnet und nur das ziemlich starke (von *Giltay* in seiner Dissertation bei Bufo asper nur angedeutete) coeliakische Ganglion herausgenommen, das um die Arteria coeliaca herum vor der Vereinigungsstelle beider Aorten liegt. Auch hier konnte kein Diabetes mehr erzeugt werden. Alle diese Versuche mit Ausnahme des letzten wurden mehrfach wiederholt und es geht aus ihnen hervor, dass beim Diabetesstich der Reiz vom verlängerten Mark durch die Vorderstränge des Rückenmarks herabsteigt bis zu den Nerven, die die rami communicantes des Eingeweidetheils des Sympathicus abgeben. Er geht in den Gränzstrang über, um von hier aus durch das Ganglion coeliacum der Leber zugeführt zu werden.

Diese Resultate gelten allerdings nur für die Frösche, aber bei Säugethieren wird es sich sicher ähnlich verhalten, „mutatis mutandis.“

Was bedeutet aber hier die oft ge- und missbrauchte Zauberformel mutatis mutandis? Ich glaube, sie bedeutet hier zweierlei. Zuerst, dass es sehr schwer und mühevoll sein wird, bei Säugethieren beweisende Versuche in dieser Beziehung zu machen, da sie die Durchschneidung des Rückenmarks so hoch oben selten in völliger Gesundheit ertragen, und sobald sie erkranken, sobald sie anfangen zu siechen, ist der Leberzucker weg und der Versuch verloren. Zweitens aber bedeutet sie, wie mir scheint, dass es trotz dieser schlimmen Chancen, dennoch der Mühe werth ist, bei Säugethieren diese Versuche zu wagen und sich durch vieles Misslingen nicht zurückschrecken zu lassen, weil es hier gilt, eine neue Zinne zu erklimmen und möglicher Weise die

B. Herstellung eines anhaltenden und dauernden Diabetes vom Nervensysteme aus

zu erzielen, nach welchem schon *Bernard* so lange vergebens gesucht hat. Mein Gedankengang ist nämlich folgender.

Paralytische Hyperämie bei Säugethieren.

Alle Arten künstlichen Diabetes, die wir bis jetzt betrachtet, sind, wie wir nun erwiesen, und wie *Bernard* bereits vermuthet hat, durch Reizung der Bahnen der Gefässnerven bedingt. Wir konnten bei Fröschen diese Bahnen aufsuchen und geradezu durchschneiden, also dieselben zerstören, weil bei diesen Thieren, wie die Untersuchungen von *Schiff* bereits herausgestellt, eine Lähmung der Gefässnerven, die auf die Durchschneidung folgt, keine constante und ausgesprochene Gefässerweiterung nach sich zieht, so dass wir das paralytische Element ganz ausser Augen lassen konnten. (Vgl. *Schiff*, Unters. zur Physiologie des Nervensystems pag. 182.)

Anders stellt sich die Sache bei Säugethieren. Wir haben hier bereits gesehen, dass man durch den Stich reizend auf die im verlängerten Mark zusammengedrängten Gefässnerven der Leber wirken konnte. Wir haben ferner durch einen Schnitt von den Hintersträngen des Rückenmarks aus einen schnell vorübergehenden Reizungsdiabetes erregt, weil, wie wir gesehen, die Hinterstränge nicht eigentlich zu den Bahnen der Gefässnerven, sondern nur zu den Erregern dieser Bahnen gehören. Durchschneiden wir aber die vorderen und Seitenstränge, oder das ganze Rückenmark, so ist hier, wenn anders das Thier ganz kräftig bleibt, die Reizung nur ein untergeordnetes Moment, es muss bald eine Lähmung der Gefässnerven erfolgen, und diese Lähmung bedingt bei Säugethieren ganz anders ausgesprochene Erscheinungen als bei Batrachiern. So lange die Lähmung anhält, werden die Gefässe der Leber erweitert sein, und dies wahrscheinlich in dem Masse, dass ein wirklich paralytischer Diabetes entsteht, welcher anhalten muss, so lange das Thier kräftig bleibt und die Rückenmarkswunde nicht etwa wieder verheilt. Die Leber wird sich hier verhalten, wie z. B. die Füsse nach Lähmung des Lendenmarkes, oder die entsprechende Gesichtshälfte nach Lähmung des Halsmarkes.

Wahl und Behandlung der Thiere.

Um dies neue verlockende Theorem zu prüfen, war die Hauptsache die Thiere zu finden, welche die Operation am besten ertragen, und die passendste Behandlungsweise derselben. Nach einigem Hin- und Hertasten, dessen Opfer alle als Patienten mit

zuckerloser Leber in wenigen Stunden nach der Operation zu Grunde gingen, verzichtete ich auf die Wahl grösserer Säugethiere, welche im Ganzen eingreifende Operationen schlechter als Nager ertragen. Unter den Nagern sind namentlich erwachsene Kaninchen ganz untauglich und ich verfiel darauf, den entscheidenden Versuch zunächst an Ratten vorzunehmen, die Operationen am Rückenmark sehr gut aushalten. Auch Meerschweinchen gaben mir sehr ausgesprochene Resultate, wenn es darauf ankam, nach partiellen Durchschneidungen Gefühl und Bewegung zu prüfen. Hier aber war die Aufgabe eine andere, es galt die Thiere, so lange es die Hyperämie der Unterleibsorgane erlaubte, möglichst gesund und munter zu erhalten.

Woher sterben nun die meisten Thiere so rasch nach Durchschneidung des Rückenmarks, während Menschen nach Wirbelbrüchen, die das obere Dorsalmark zerquetschen, oft noch so lange relativ kräftig fortleben. Hier ist vor Allem die Art der Verletzung ins Auge zu fassen. Bei verunglückten Menschen wirkt die Verletzung sehr schnell, plötzlich, durch die Hautdecken hindurch, ohne Bloslegung des Rückenmarks und ohne erheblichen Blutverlust, der um so verderblicher ist, je schwächender die innere Verletzung an und für sich wirkt. Bei Thieren wird relativ langsam und mit erheblichen Blutverlust das Mark vor der Verletzung blosgelegt, seine umgebenden Häute werden geöffnet u. s. w. Es war also zuerst geboten, alle diese Uebelstände zu vermeiden, und bei dem zu operirenden Thiere rasch mit einer starken Nadel durch dieHaut hindurch zwischen zwei Wirbeln ohne Knochenverletzung einzudringen, die Rückenmarkshäute anzubohren und das Rückenmark in seinen Hüllen in der Länge eines Wirbels zu zerstören. Dies allein wird aber die Erkrankung und die grosse Sterblichkeit der Thiere noch nicht aufhalten, der gelähmte Mensch ist auch nach der Verletzung noch in einem sehr wichtigen Punkte im Vortheil. Selbst wenn die Operation noch so gut gelungen ist, sterben eine Menge Thiere an einem Uebel, vor dem der Mensch durch seine Organisation und durch die Pflege leicht bewahrt wird, nämlich an Wärmeentziehung. Ich glaube durchaus nicht an *Bernards* neue Bearbeitung der alten Mythe vom Sympathikus, dass nämlich Lähmung der Cerebrospinalachse die getroffenen Theile erkalten mache, wie Lähmung des Sympathikus sie erwärme, im Gegentheil sind die spinal gelähmten hintern Theile stets relativ wärmer als die ungelähmten, aber Thatsache ist, dass bei Thieren nach solchen Lähmungen stets der Wärme-

vorrath des ganzen Körpers abnimmt. Dies scheint mir durch dreierlei zusammenwirkende Umstände zu erklären. Erstens fehlt in der Bewegung des grösseren Theiles des Körpers eine wichtige Wärmequelle, zweitens wird die Wärmeausstrahlung dadurch vermehrt, dass sich das Thier nicht mehr hoch auf den Füssen hält, sondern mit dem ganzen Bauche und der Brust auf dem Boden aufliegt, und es ist, wie mir scheint, bei weitem noch nicht gewürdigt genug, wie sehr die Berührung mit dem Boden die Theile des Thieres erkalten macht, drittens entsteht dadurch eine sehr bedeutende Wärmeentziehung, dass bei gelähmten Thieren der Urin nicht mehr im Strahle entleert wird, sondern wenn die Blase voll ist, in einzelnen Tropfen aus der Harnröhre heraussickert, die zwischen den Haaren der Bauchgegend sich verbreitend, bis zu ihrer Verdunstung, die viele Wärme bindet, das Thier theilweise durchnässen. Der gelähmte Mensch ist vor den Einflüssen der Wärmeausstrahlung geschützt durch den Aufenthalt im warmen Bette, und die Lage auf dem Rücken, sowie die zeitweilige künstliche Harnentleerung hindern die Wärmeentziehung wegen Durchnässung. Diese Reflexionen bewogen mich zunächst, wenigstens während der kälteren Jahreszeit, ganz auf Meerschweinchen zu verzichten, bei denen die Urinabsonderung so äusserst reichlich ist, dass man gar nicht daran denken kann, durch zeitweise Entleerung der Durchnässung zuvorzukommen, und mich an Ratten zu halten, die noch den Vortheil bieten, dass man sie sehr leicht während längerer Zeit blos mit Fleisch ernähren kann, was, wie wir gleich sehen werden, sehr erwünscht ist. Die Operation wurde entweder an den untersten Halswirbeln oder an den zwei ersten Brustwirbeln vorgenommen, und es wurde, um der Blase noch möglichst viel Tonus zu wahren, die Zerstörung des Rückenmarks auf die Länge eines oder zweier Wirbel beschränkt, hier aber wurde sie so gründlich ausgeführt, dass meine Ratten, wenn ich ihnen nicht sehr viel Nahrung reichte, öfters ihre eigenen gefühllosen Hinterfüsse benagten und ihr eigenes ausfliessendes Blut mit Behagen aufleckten. Die Ratten kamen in ein hohes Glasgefäss mit doppeltem Boden, der obere auf dem die Ratte sass, bildete ein sehr englöcheriges Gitter, das den Urin durchfliessen liess und die Exkremente zurückhielt. Das ganze Gefäss stand in einem Luftbad aus Kupfer, das durch eine Tag und Nacht unterhaltene Lampe beständig auf 32 bis 36⁰ erwärmt wurde. So gelang es mir nicht alle meine Thiere, aber doch eine ziemliche Zahl derselben munter und am Leben zu erhalten. Von den ver-

unglückten fielen die meisten auf die ersten 36 Stunden. Waren diese überstanden, so ging es meist gut, der Appetit war auffallend stark und die Bewegungen so kräftig, dass ich mehrere Ratten, die am zweiten Brustwirbel operirt waren und die mir während der Reinigung der Gefässe im Zimmer entwischten, nur mit einiger Mühe wieder einfangen konnte, so gut schleppten sie sich mit ihren Vorderbeinen fort. Setzte ich die Erwärmung einige Zeit aus, so wurden die Thiere bald matt.

Erfolg der Versuche.

Der Urin war je nach der Nahrung schwach alkalisch, neutral oder sauer und enthielt viel Eiweiss und sehr oft Blutfarbestoff. Die beiden letzten Bestandtheile stammen von der neuroparalytischen Hyperämie der Nieren und sie vermehrten sich in einem Falle, als ich später nach der Methode von *Müller* und *Peipers* einem Thiere die Nierennerven trennte. Um das Eiweiss zu entfernen, wurde der nicht saure Urin vor dem Kochen angesäuert und filtrirt. Beim späteren Zusatz von Kali fielen sehr viele Erdphosphate nieder, die ebenfalls manchmal abfiltrirt wurden. Die hierauf angestellte Zuckerprobe ergab stets, so lange das Thier munter blieb, nach jeder Art von Nahrung und zu jeder Tageszeit eine sehr reichliche Menge von Zucker, der auch am Anfang bei dem Thiere mit zerstörten Nierennerven nicht fehlte, ein neuer Beweiss, dass der Uebertritt in den Urin nicht im geringsten mit einer Nervensympathie zusammenhängt. Später als das Thier krank wurde, verschwand zwar der Zucker im Urin, aber auch in der Leber.

Die Stelle, an der ich die meisten Thiere operirt hatte, liegt unterhalb des Gebietes des Rückenmarks, in welchem noch alle Gefässnerven des Magens enthalten sind. Der Tod innerhalb acht Tagen durch Erweichung der Magenschleimhaut, der bei einer Operation weiter oben selbst dann erfolgt, wenn nur die Hälfte des Markes durchschnitten ist, wurde daher hier vermieden *), aber viele Gefässnerven des Darmes waren noch in der Lähmung mit inbegriffen. Die Lähmung derselben gab sich dann auch vom zweiten oder dritten, ja manchmal vom ersten Tage an, durch eine vermehrte Schleimsecretion zu erkennen, wodurch eine Entleerung sehr weicher und durchnässter Exkrementenmassen bewirkt wird, die sich nicht mehr im Dickdarm zu grösseren trocknen Haufen ansammeln. Dieser Zustand des Darmes musste denn auch trotz aller Sorgfalt, nach einiger Zeit zu Krankheit und zum Tode führen. Doch ist es mir einige Male gelungen,

den stark ausgesprochenen Diabetes 13 oder 14 und ein Mal 17 Tage zu erhalten, eine lange Zeit, wenn man bedenkt, dass er nach der andern Methode stets schon am ersten Tage und meist schon nach 6 Stunden aufhörte, wobei die Thiere fortlebten, während hier nur der unvermeidliche Tod ihm Gränzen setzte.

*) Zusatz. Nur wenn der Schnitt hoch oben im Gebiet des verlängerten Markes liegt, erfolgt der Tod nach Hemisektion durch Magenerweichung, welcher die kleineren Thiere rasch, etwa in 8 bis 10 Tagen, grössere viel später erliegen. Die Erweichung ist stets nur eine partielle. Operirt man unterhalb der obern Brustwirbel, so sind die Lebernerven geschont und es erfolgt kein Diabetes, aber Albuminurie.

Ich habe meine operirten Ratten meistens mit Fleisch gefüttert, und Pflanzennahrung vermieden, zunächst um den Urin beständig sauer zu haben, weil ich ihn dann zur Entfernung des Eiweises nicht anzusäuern brauchte, und weil der saure Urin weniger Erdphosphate enthielt. Ausserdem aber wollte ich einem möglichen Einwurfe entgehen. Die etwa gereichten Vegetabilien waren zwar nie der Art, dass sie hätten Zucker in den Harn überführen können, und es konnte auch kaum etwas davon durch das Gitter in den Urin fallen. Aber die Exkremente, die dann stets etwas Amylum enthalten, hätten in kleinen Parthien mit in den alkalischen Harn herabgespült, und hier bei der grossen Wärme des Luftbades während der Nacht eine Umwandlung in Zucker eingehen können, so dass wenigstens meine Untersuchung des Morgens reichlich angesammelten Harns einer Verdächtigung ausgesetzt gewesen wäre.

Zusatz. Auch noch im vergangenen Jahre habe ich diesen wichtigen Versuch oft genug wiederholt und es gelang mir einmal, eine diabetische Ratte bis zum 20. Tag lebend zu erhalten. Die Zuckerproben sind, wie ich hier ausdrücklich bemerken will, auch mit der Gährung angestellt, die stets sehr vollkommenen Erfolg lieferte. Merkwürdig ist es, dass der hier erhaltene Zucker bei weitem mehr der Zersetzung wiederstand, als der gewöhnliche aus der Leber stammende.

Versuche an andern Thieren.

Als das Wetter wärmer wurde, versuchte ich dasselbe Experiment auch an Meerschweinchen und jungen Kaninchen. Ich zähle die Leichen nicht, die als Opfer gefallen, aber wo das Leben und die Kräfte längere Zeit erhalten blieben, war beständig der eiweisshaltige Harn reichlich und anhaltend mit Zucker geschwängert. Ein

junges Kaninchen habe ich zur wärmsten Sommerzeit 9 Tage lang ohne künstliche Erwärmung diabetisch erhalten, und es starb, ohne seitdem zuckerleeren Harn geliefert zu haben. Die Leber zeigte hier noch Zuckerüberschuss. Kein Meerschweinchen lebte mir länger als zum 5. Tage.

Ich habe 3 Male Gelegenheit gehabt, den Harn von verunglückten Menschen zu untersuchen, die durch einen Wirbelbruch in der obern Dorsalgegend gelähmt waren. In allen drei Fällen enthielt der Harn Eiweiss und Zucker.

Reiz- und Lähmungs-Diabetes.

In meinen Versuchen an Thieren sah ich den ersten zuckerhaltigen Urin bereits nach einer Stunde und ich habe die Erfahrung gemacht, dass der Harn am ersten Tage etwas reicher an Zucker war. Vom zweiten Tage an bis zu Ende blieb aber der Zuckergehalt sich gleich. Der grössere Reichthum am ersten Tag ist vielleicht der Ausdruck des hier noch stattfindenden Reizungsdiabetes. Wenigstens habe ich keine andere Spur desselben bemerkt.

Man kann aber auch, wie ich es bei Kaninchen gethan, den Reiz- und Lähmungsdiabetes von einander trennen. Zu diesem Behufe aber wird eine eingreifendere Operation erforderlich. Man lege den Zwischenraum zwischen dem 6. und 7. Halswirbel blos, was mit geringer Blutung geschehen kann. Dann werden die Häute eingeschnitten und die Hinterstränge des Markes zerstört. In der Regel hört dann die reichliche Zuckersekretion durch den Harn nach 5 bis 6 Stunden auf. Länger dauert sie nur in den mir selten vorgekommenen Fällen, wo der Diabetes Folge der Aetherisation ist. (Hierüber später.) Ist der Reizungsdiabetes vorüber, so bleibt eine weitere Verletzung der Hinterstränge, wie es scheint, immer ohne Wirkung. (In einem Falle s c h i e n mir hier noch etwas Zucker überzutreten, aber ich hatte hier mit einer Fehling'schen Lösung gearbeitet, die vorher in der Sonne gestanden und die einige Stunden später, als ich sie vor dem Beginn einer neuen Versuchsreihe prüfte, beim Kochen sich von selbst zersetzte.) Wird nun der Rest des Rückenmarks durchschnitten, so tritt der paralytische Diabetes ein, der unverändert bis vor dem Tode anhält.

Z u s a t z. Man kann in glücklichen Fällen auch noch dadurch R e i z - und L ä h m u n g s d i a b e t e s von einander trennen, dass man zuerst nur eine Hälfte des Markes durchschneidet. Dies bringt, wie ich (Berner Schriften 1853) gezeigt habe, keine dauernde Lähmung in den nach hinten gelegenen Theilen hervor. Führt

man dann später den Schnitt durch die andere Hälfte so entsteht paralytischer Diabetes.

Bei Gelegenheit dieser Versuche habe ich denn auch die Erfahrung gemacht, dass die während des Diabetes austretende Cerebrospinalflüssigkeit mehr Zucker als normal zu enthalten scheint, wenn man nach der Stärke des Kupferoxydulniederschlags ein schätzendes Urtheil abgeben darf. Quantitative Untersuchungen habe ich hier nicht gemacht.

Bernards Versuche über das Rückenmark.

Bernard hat bereits in seinen „Leçons de physiologie" Versuche über den Einfluss des Rückenmarks auf den Leberzucker mitgetheilt, welche mit den eben erzählten durchaus nicht übereinstimmen. Hatte er das Rückenmark unterhalb der Armnerven durchschnitten, so fand er nach kurzer Zeit die Leber ohne allen Zucker und ohne zuckerbildende Substanz. Nach 24 bis 36 Stunden habe er, sagt er, nach dieser Operation nie mehr eine Spur von Zucker in der Leber gefunden. Es ist sehr auffallend, dass *Bernard* dies als einen besondern Einfluss des Rückenmarks auf die Thätigkeit der Leber anführt. Hat er doch selbst früher gesehen, dass jede sehr eingreifende Operation an den Hüllen der Nervencentra in der Schädelhöhle oder an den Organen des Unterleibs durch schnelle Schwächung des Thieres ganz denselben Erfolg hatte. Wie oft warnt nicht *Bernard* in seinen zahlreichen Arbeiten, kranke Thiere nie zur Aufsuchung des hier stets fehlenden Leberzuckers zu benutzen, und ist ein Kaninchen, dem man mit einem eisernen Stylet das Rückenmark so zerquetscht hat, dass es nach 24 oder 36 Stunden stirbt, nicht etwa ein krankes? Wir werden später einer ähnlichen Inkonsequenz *Bernard's* in Betreff des Vagus begegnen.

Hatte *Bernard* das Rückenmark über der Halsanschwellung durchschnitten, so war den folgenden Tag ebenfalls der Zucker aus der Leber verschwunden, aber wenn man die Leber in warmer Temperatur sich selbst überliess, so enthielt sie einige Stunden nach dem Tode wieder Zucker in grosser Menge. Nach dem, was wir bereits aus dem zweiten Fragmente dieser Abhandlung wissen, könnten wir, mit Umgehung der theoretischen Ansichten *Bernards* über die eiweissartige Materie, die sich hier in der Leber statt des Zuckers anhäufe, zu dem Schlusse gelangen, dass hier nicht das Leberamylum, wohl aber das Ferment gefehlt habe, und dass die Bildung des letzteren durch gewisse auf das Nervensystem wirkende Einflüsse unterdrückt werde. Absichtlich spreche

ich hier ganz unbestimmt von gewissen Einflüssen, denn nach meinen Erfahrungen ist es ganz sicher, dass Unterdrückung des Ferments keine beständige Folge der Durchschneidung des Halsmarkes ist, nach der ich ja im Gegentheil Diabetes erzeugt habe. Auch *Bernard* scheint nicht stets ganz genau dasselbe Resultat in allen seinen hierher gehörigen Versuchen erhalten zu haben, wenigstens scheint einige Male sogleich nach dem Tode schon eine schwache Zuckerreaktion vorhanden gewesen zu sein, und er sagt selbst von diesem Versuche (l. c. pag. 368) „les phéno- „mènes peuvent se manifester avec plus ou moins d'intensité, suivant „que la température ambiante est plus au moins élevée, ou suivant „d'autres circonstances, dont il nous est difficile d'apprécier actuelle- „ment les differentes conditions."

Bernard glaubt aus seinen Versuchen schliessen zu dürfen, dass die Halsanschwellung des Rückenmarks einen ganz eigenthümlichen Einfluss auf die „Perversion" der Zuckerbildung in der Leber habe, und dass dieser Einfluss durch die untern Cervikal- und ersten Bauchganglien des Sympathikus geleitet werde. Denn wenn er diese letzteren weggenommen, so habe sich die Anhäufung einer in Zucker übergehenden Substanz in der Leber nicht gezeigt. Es ist allerdings sehr glaublich, dass eine so leicht zu störende Funktion, wie die der Amylumbildung in der Leber, in's Stocken gerathe, wenn man die obern Brustganglien des Sympathikus ausschneidet und das Halsrückenmark zerstört, aber es ist schwer hieraus einen Schluss zu ziehen.

Nerveneinfluss auf das Ferment.

Die erwähnten Erfahrungen *Bernards*, die sicher von einer Eigenthümlichkeit in seinem Operationsverfahren abhängen, deuten uns jedenfalls an, dass man auch von dem Nervensystem aus auf das Ferment einwirken kann, und meine oben angeführte Erfahrung an Kröten, dass nämlich hier durch eine mehrtägige Dauer des Diabetes das Ferment oft sehr bedeutend vermindert wird, steht hiermit in Uebereinstimmung. Denn diese Verminderung bei Kröten ist nicht nur ein einfacher Verbrauch, sondern auch der sonst so lebhafte Wiedersatz ist gehindert. Es ist hier noch ein dunkler Punkt, den ich hier jetzt blos andeuten kann, der aber noch zu interessanten Versuchen über die Natur und die Bildungsweise des Fermentes führen wird.

Zusatz. Der Wiederersatz des Fermentes ist bei Batrachiern sehr oft, auch nach andern Eingriffen, sehr langsam.

Rücken-marks-nerven.

Ich besitze keine Versuche an Säugethieren über die Nerven, welche den Einfluss des Rückenmarks auf die Gefässe der Leber übertragen und deren vollständige Durchschneidung ebenfalls zu einem anhaltenden Diabetes wird führen müssen. *Valentin* erwähnt in seiner Physiologie, dass *v. Gräfe* Diabetes erzeugt habe, wenn er den N. splanchnicus subkutan durchschnitten hatte. Es wird aber nicht gesagt, wie lange der Diabetes angehalten. Ich habe diesen Versuch nicht wiederholt, weil er nur dann von besonderem Werth wäre, wenn man alle splanchnischen Nerven, die zur Leber gehen, durchschneiden könnte, eine Operation, die einen viel tieferen Eingriff erforderte, als die Durchschneidung des Rückenmarks, ohne wesentlich andere Resultate zu versprechen.

Von welchen Stellen des Nervensystems aus kann man die Zuckerabsonderung der Leber vermehren?

Wir haben bisher genau erörtert, auf welche Weise das Nervensystem die Zuckerabsonderung vermehren kann, und es fragt sich jetzt, von welchen Punkten aus die bisher beschriebenen Wirkungen erlangt werden können.

Wir haben den paralytischen Diabetes vom Rückenmarke aus erzeugt, aber das Rückenmark ist nicht die einzige Stelle des Nervensystems, in der die Gefässnerven der Leber verlaufen, deren Lähmung in dem paralytischen Diabetes sich ausspricht.

Der paralytische Diabetes wird durch eine quere Durchschneidung aller derjenigen Theile des Nervensystems erlangt werden müssen, welche die Lebergefässe beherrschen.

So lautet die theoretische Antwort auf unsere Frage. Aber die experimentelle Erforschung der Sache ist durchaus nicht so einfach und leicht.

Wir wissen nach den Versuchen von *Schiff*, mit denen auch schon ältere anatomische Thatsachen in Einklang stehen, dass die meisten assymetrischen inneren Organe an fast jeder Stelle Nervenzweige enthalten, welche aus Anastomosen der Nerven der rechten und linken Körperhälfte entspringen, und dass ausgedehnte und zusammenhängende Gefässerweiterungen in jenen Organen nur dann entstehen, wenn die zu ihnen aus beiden Körperhälften gehenden Nerven zugleich gelähmt sind.

Für den Nervenverlauf im Rückenmark war diese Bedingung versältnissmässig leicht zu erfüllen und wir haben hier einen sehr reichlichen und anhaltenden Diabetes erlangt.

Die Nerven der Leber steigen aus dem Rückenmark in das verlängerte Mark auf und sollen hier nach *Schiff* in die beiden Seiten des Pons Varolii und bis gegen die Sehhügel hinaufstrahlen. Eine vollständige Durchschneidung aller dieser Punkte müsste also auf ähnliche Weise dauernden starken Diabetes hervorrufen, aber hier ist diese vollständige Trennung ohne Gefahr für die Gesundheit und das Leben der Thiere gar nicht auszuführen. Wir können höchstens eine Seitenhälfte dieser Organe und hiermit nur die halbe Zahl der in ihnen befindlichen Lebernerven durchschneiden, und würden auf diese Weise zwar höchstens einen dauernden, aber im Vergleich zu den Resultaten am Rückenmark nur sehr schwach ausgesprochenen Diabetes erhalten.

Diabetes vom Pons Varolii aus.

Dies bewährt in der That das Experiment. Ich habe mehrfach eine Seitenhälfte der Vorolsbrücke sowohl in ihrem vorderen wie in ihrem hinteren Theile quer durchschnitten. Die Thiere zeigten in den ersten Stunden mässig viel Zucker im Urin, später wurde die Reduktion des Kupferoxyds weniger reichlich, doch war diese Abnahme nicht stetig, sondern das Maass des Zuckers erhielt sich die folgenden Tage, so wie es am zweiten Tage war. Dieser schwache aber deutliche und konstante Diabetes dauerte, wenn die Durchschneidung einer Seitenhälfte vollkommen gelungen war, bis etwa einen Tag vor dem Tode, wo die Thiere traurig und matt wurden. Der Tod erfolgte am 8. bis 9. Tag, in einigen Fällen bei jüngeren Thieren schon am 6. bis 7. unter den bekannten Erscheinungen und die Section zeigte in der Leber und besonders auffallend im Magen die Produkte der paralytischen Gefässerweiterung.

Hirnschenkel.

Denselben Erfolg habe ich auch vom Hirnschenkel erlangt, da wo ihm der hintere Vierhügel aufliegt. Auch hier war der Diabetes den ersten Tag stärker und erhielt sich dann die folgenden Tage bis vor dem Tode gleich.

Am Sehhügel habe ich keine Versuche in dieser Beziehung gemacht. Wir sehen also, dass die Gefässnerven der Leber, nachdem sie das verlängerte Mark durchsetzt, sich ziemlich weit an der Hirnbasis nach vorn begeben. Ist die Durchschneidung der genannten Theile einer Seite unvollständig, so entsteht kein, oder höchstens nur ein sehr unbedeutender verschwindender Diabetes.

Bei allen zu diesen Versuchen benützten Thieren habe ich mich überzeugt, dass der Harn vor dem Versuche zuckerlos war.

Anders sind die Bedingungen für den Reizungsdiabetes. Er wird durch unsere künstlichen Erregungen nur da zu erlangen

sein, wo, wie bereits oben bemerkt, die Gefässnerven der Leber auf einen so kleinen Raum zusammengedrängt sind, dass ein geeignetes Reizmittel ohne schädliche mechanische Zerstörung auf das ganze Gebiet der Lebernerven seine Wirkung ausstrahlen kann. Die kräftigeren Reize für das Nervensystem zur Erlangung einer „aktiven" Hyperämie direkt auf die Ausstrahlungen der Gefässnerven anzuwenden, ist, wie wir früher gezeigt, nicht zweckmässig, da hier die zu starke Erregung leicht Verengerung der Gefässe erzeugen würde. Wir sind also auf mechanische oder auf indirekt reflectorisch wirkende Reizungen beschränkt.

Reizung der Lebernerven in den Centraltheilen.

Auf indirekt reflectorischem Wege hatten wir den Diabetes bei Säugethieren vom Rückenmark aus erzeugt, wenn wir dessen hintere empfindende Stränge quer durchschnitten haben. Auch die quere Durchschneidung des ganzen Rückenmarkes, oder des Pons und der Hirnschenkel wirkt bei Säugethieren als mechanischer Reiz, dessen Wirkung sich aber im günstigsten Falle, wo das Thier den Versuch gehörig überlebt, mit der dabei unvermeidlichen Lähmung confundirt. Doch scheint es mir, als sei die stärkere Zuckerabsonderung am ersten Tage hier als der Ausdruck des vorhandenen Reizungsdiabetes zu betrachten. Bei Fröschen tritt ja übrigens, wie wir gesehen, nach spinaler Zerstörung der Reizungsdiabetes gesondert hervor.

Sehr geringe Zerstörungen bewirkt die Reizung und sie ist darum um so effectvoller und von weniger nachtheiligen Folgen, wenn wir uns einer Art von dünner Nadel, nach Art des *Bernard*'schen Instrumentes, bedienen können. Ein solcher Stich wirkt aber nur ausgedehnt genug auf alle Lebernerven, wo sie wie im verlängerten Mark eng zusammenliegen. Man hat sehr viel über die Lage und die Ausdehnung des Punktes gestritten, auf den der Nadelstich treffen müsse, um sicher Diabetes zu erzeugen. Jeder, der die Experimente von *Bernard* wiederholte, gab die Grösse und Ausdehnung des „Punktes" etwas verschieden an und *Bernard* selbst, der ihn Anfangs als nur von der Grösse eines Nadelkopfes schilderte, gesteht ihm jetzt eine etwas grössere Breite zu. *)

Piquüre.

*) Zusatz. Und seitdem dies geschrieben ist, hat der „Punkt" in *Bernard*'s spätern Schriften noch bedeutend an Grösse zugenommen.

Nach der vorstehenden Auffassung ist es klar, dass der Nadelstich da am wirksamsten sein muss, wo das Gebiet der Lebernerven am schmalsten ist, und dies wird wohl an irgend einem Punkte des verlängerten Markes der Fall sein. Da aber die Nadel

Seitenflügel besitzt und man ausserdem nicht einen reinen Stich macht, sondern auch kleine Seitenbewegungen mit demselben verbindet, so wird man je nach der Grösse der Seitenflügel, je nach der Stärke der Seitenbewegungen der Hand, die wirksame Stelle des verlängerten Marks bald grösser bald kleiner finden. Es handelt sich bei der Ausführung der *Bernard*'schen Piquüre nicht mehr darum einen b e s t i m m t e n, *allein* wirksamen P u n k t sondern die Stellen zu treffen, in denen die durch das Instrument gegebene Ausdehnung des angewendeten Reizes, proportional ist der Ausdehnung der zu reizenden Theile. Dies scheint mir die einzige den vorhandenen Erfahrungen angemessene und rationelle Auffassung. Der mystische P u n k t, der als ein Centrum ohne Peripherie, ganz allein das Privilegium haben soll, auf die Leber zu wirken, existirt für uns nicht mehr. Je grösser das Instrument, um so leichter bewirkt man Hyperämie der Leber, aber — auch um so mehr droht grosse Schwächung des Thieres, Aufhören der Zuckerbildung und Tod. Ein e i n f a c h e r S t i c h aber mit einem s t a a r n a d e l a r t i g e n I n s t r u m e n t findet in dem verlängerten Marke gewisse Gränzen seiner Wirksamkeit, über die ich mich jetzt nach meinen Erfahrungen aussprechen will. Die Parthie des verlängerten Markes, welche nach der erwähnten Methode zu Resultaten führt, ist, und dies ist bereits gründlich von *Schrader* erörtert, nicht die Ursprungsstelle der Vagi, sondern sie entspricht den vorderen drei Viertheilen von *Stillings* H y p o g l o s s u s k e r n. Ich habe mit *Stillings* Atlas zur Hand die wirksamen Stiche an einer Reihe von Kaninchenhirnen mit einander verglichen, und ich finde, dass die Gränzen nach der Seite ganz die des Hypoglossuskernes sind, und wie dieser, wird der Bereich, in welchen einfache Stiche fallen dürfen, nach vorn, gegen die Brücke zu, etwas breiter. Nach hinten zu darf sich die Verwundung nicht der Spitze nähern, mit welcher sich der genannte Kern zwischen die beiden Vaguskerne hineinschiebt, weil sonst die Verletzung gefährlich wird, indem sie zunächst den Zucker und dann das Leben bedroht. Darum sind auch breitere Verwundungen in der Gegend zwischen Vaguskern und der Spitze des Calamus bei Kaninchen unwirksam, nicht weil sie die ausstrahlenden Fasern nicht mehr träfen, aber weil sie hier zu gefährlich sind, während es gelingt, etwas unter der Spitze des Calamus durch einen b r e i t e r e n Stich wieder Zucker in den Harn zu bringen. Ich gebe hier die Methode nicht an, die angegebene Stelle zu treffen, das Nöthigste hierüber haben *Bernard* und Andere bereits gesagt und die Haupt-

sache lässt sich nicht in Worten mittheilen. In der Regel, wenn ich den Zuckerstich am verlängerten Marke machte, bediente ich mich übrigens eines einzelnen zugespitzten Blattes einer feinen Scheere und nicht einer Staarnadel, die Verwundung durfte dann auch mehr nach der Seite neben den Hypoglossuskern fallen und brachte dennoch Zucker in den Harn. Es ist aber auch mit der Nadel nicht unumgänglich nöthig, die Mittellinie zu treffen, da die ganze Breite des Hypoglossuskernes beider Seiten gleiche Wirkungen darbietet.

Bernard bestimmt genauer, welche Schicht in der Dicke des Bodens des 4. Ventrikels diejenige sei, auf welche die Verletzung besonders wirken müsse (l. c. pag. 290). Diese mit so vieler Sicherheit vorgetragene specielle Unterscheidung dreier Schichten in dieser Gegend scheint mir noch nicht gehörig begründet und in jedem Falle muss ich nach bestimmten eigenen Erfahrungen die Behauptung verwerfen, dass die hintere Schicht sich als zum sensibeln System gehörig erweise, und dass ihre Verwundung nur Sensibilitätsstörungen nach sich ziehe. Dass die feine Spitze, mit der *Bernard* sein Punktionsinstrument enden lässt, die „vordere Schicht schone und darum Störungen in der Motilität verhindere," wird Niemand unbedingt annehmen, der aus eigener Erfahrung den gleich darauf folgenden Ausspruch *Bernards* bestättigen kann, „si la lésion n'avait pas porté exactement sur la ligne moyenne „du plancher du quatrième ventricule, et si nous avions touché „un des pedoucules du cervelet, l'animal eut tourné dans un sens „ou dans l'autre, il aurait pu y avoir des convulsions ou des des-„ordres de mouvement." Also nicht die überflüssige Spitze, sondern das genaue Einhalten der Mittellinie verhindert die Bewegungsstörungen.

Reizung im Pons Varolii.

Sobald man das Gebiet des Pons betritt, wird ein einfacher Nadelstich unzureichend und man muss, um Diabetes zu erzeugen, entweder ein breiteres Instrument nehmen oder die Nadel nach rechts und links in der Wunde bewegen. Wenn *Bernard* jenseits des Ursprungs des Gehörnerven durch seine Piquüre keinen Diabetes in der Regel mehr erzeugen konnte, so ist dies also nur ein Beweis für die Geschicklichkeit und die grosse Sicherheit, mit welcher der Professor am Collége de France seine Instrumente handhabt und seine Nadel zu führen versteht. Hätte er stärker gezittert, so hätte ihm der Erfolg nicht gefehlt. Gegen den vorderen Rand der Brücke zu, wird die Nadel ganz unzureichend,

nur ein breiter Schnitt von der Seite her erregt hier Diabetes, aber auch zugleich Lähmung.

Reizung des Pons durch Längsschnitt.

Es gibt noch ein anderes Mittel, um einen grossen Theil der Längsfasern des Pons zu reizen, ohne sie beträchtlich zu verletzen, nämlich einen Schnitt ausserhalb der Mittellinie paralell mit diesen Längsfasern durch den Pons oder dessen Seitenanhänge zu führen, wozu ich mich einer sehr kleinen sichelförmigen Staarnadel bediene, die ich unter dem kleinen Gehirn vom Hinterhauptsloch vorschiebe, nachdem ich die Atlantooccipitalmembran blosgelegt und durchschnitten habe. Diese Operation, welche die querlaufenden Fasern des Pons in ihrem Verlaufe durchschneidet, ist keine andere, als die Section des mittleren Kleinhirnschenkels nach *Magendies* Methode, und es wird manchen meiner Leser überraschen, wenn ich bemerke, dass nach dieser Operationsmethode der Zuckerstich am Gehirn zuerst entdeckt und mehrfach ausgeführt worden ist. Sollte es *Bernard*, als er später versuchte, die Möglichkeit der Zuckererzeugung vom Hirne aus auf eine kleine stecknadelgrosse Stelle in der Nähe des Vagi zu beschränken, und die Geschichte dieser Entdeckung erzählte, vergessen haben, dass er am 23. Februar 1849 in einer Sitzung der Société de Biologie einen Vortrag hielt, in dem er mittheilte, die merkwürdige Entdeckung gemacht zu haben, dass bald nach der Durchschneidung der Kleinhirnschenkel der Urin Eiweiss und Zucker enthalte, und regelmässig klar und sauer würde? Damals glaubte *Bernard* sogar, dass wahrscheinlich die Convulsionen des Thieres jene Veränderung in der Zusammensetzung des Urines hervorriefen. Eine Meinung, die er bald aufgegeben.

Später war, wie gesagt, von der Zuckererzeugung auf diesem Wege gar nicht mehr die Rede, und nur die Piqnüre des verlängerten Marks sollte wirksam sein. Aber *Bernard* hat Recht, gegen *Bernard*, wie gewöhnlich das Genie. Die Durchschneidung der Querfasern des Pons bewirkt Diabetes, nur muss man hier nicht mit der geraden Nadel arbeiten wollen. Auch der Eiweissgehalt des Harns stellt sich ein (in Folge der Hyperämie der Nieren), wie dem Verfasser dieses Aufsatzes schon lange vorher bekannt war *); aber es ist nicht konstant und nothwendig, dass der Urin so bald klar und sauer werde. Er kann bis zum Tode trüb und alkalisch bleiben.

*) Zusatz. Ich hatte sogar 1844 Herrn *Bernard* selbst in Gegenwart der Herren *Magendie, Bouchardat, Barthez, Râcle* u. A. im Hôtel-Dieu diesen Umstand mitgetheilt und dabei von der

eintretenden Vermehrung der Harnabsonderung gesprochen. Aber auf Zucker hatte ich damals nicht geprüft.

In einem sehr lesenswerthen Aufsatze (in Köllikers Zeitschrift Band V.) theilt *Becker* ebenfalls mit, dass er mittelst Verwundung des hintern Theiles des Pons eben so gut Zucker in den Harn gebracht, wie von der von *Bernard* hervorgehobenen Stelle aus. Zwischen beiden Stellen sollen aber für die Zuckerzeugung indifferente Fasern liegen. Ich glaube dieser letzten Angabe wiedersprechen zu müssen, und sehe in ihr auch nur ein Produkt der Operationsmethode des Verfassers. Die drei Versuche, die er zur Stütze seiner Ansicht beschreibt, sind nicht sehr überzeugend, wie der Kenner selbst aus *Becker* Sectionsberichten entnehmen kann.

Druck als Reizmittel.

Eine andere Art die betreffenden Theile zur Hervorbringung von Diabetes anzuregen, besteht in der Anwendung von Druck durch ergossene Flüssigkeiten. Wenn bei Versuchen in der Schädelhöhle eine Blutung entsteht, und das Blut nicht aus dem Schädel entleert wird, entsteht öfter Diabetes. Man vergleiche hier einen Versuch von *Bernard* l. c. pag. 344. Ein Hund zeigte Zucker im Urin nach Betäubung durch Hammerschläge auf den Kopf.

Nach einer Notiz in *Valentins* Grundriss der Physiologie hat auch *Gräfe* dadurch Diabetes erzeugt, dass er Thieren Flüssigkeit in den vierten Ventrikel spritzte.

Einfluss des Vagus auf die Zuckerbildung.

Zum Schlusse dieses Fragmentes noch eine Bemerkung über den Einfluss des Vagus auf den Leberzucker.

Dass die vielfachen Störungen und die grosse Hinfälligkeit des Thieres, welche dem Tode nach Durchschneidung beider Vagi vorhergehen, die Zucker- und Amylumbildung in der Leber hemmen, ist wohl kaum besonders hervorzuheben. Unterbrechen sich doch die genannten Sekretionen bei anscheinend viel geringeren Trübungen des Gemeinbefindens. Um so mehr muss es auffallen und es ist blos durch eine theoretische Befangenheit zu erklären, dass man, wie beim Rückenmark, versucht hat, die Zuckerlosigkeit der Leber als eine specifische Folge der Lähmung der Lungenfasern des Vagus darzustellen. Nicht nur, dass auch nicht der Schatten eines Beweises vorliegt, dass Unterbrechung der Nervenleitung im Vagus die zuckerbildende Thätigkeit der Leber specifisch hemme, gibt es im Gegentheil eine Reihe von Beobachtungen, welche gegen diese Annahme sprechen. Mehrere Experimentatoren haben bei Thieren, deren Vagi durchschnitten waren, noch mit Erfolg den Diabetesstich gemacht und mir selbst ist dieser Versuch gut gelungen. Die Leber ist durchaus nicht, wie man be-

hauptet hat, den Tag nach der Durchschneidung der Vagi stets ohne Zucker, dies hängt vielmehr nur von dem Gemeinbefinden des Thieres ab und man kann sie noch am dritten Tage bei Hunden zuckerhaltig finden, wie ich selbst bei kräftigen Thieren gesehen. Weiter gehen noch die Beobachtungen von *Nasse*, der nach mündlicher Mittheilung in der deutschen Naturforscherversammlung von 1852 die Leber bei Hunden, die die Section beider Vagi glücklich und ohne Regeneration überstanden, noch sehr spät zuckerhaltig fand. Erzeugte ich hingegen starke Athemnoth durch Verengern der Trachea, so schwand der Leberzucker trotz der Integrität der Vagi.

Nach vollständiger Extraction der Accessorii dauert der Leberzucker unbegränzte Zeit, er verschwindet aber, wenn die operirten Thiere, wie mir das vorgekommen, nach längerer Zeit*) an einer nach dieser Operation entstandenen langsamen Lungenentzündung zu Grunde gehen.

*) Zusatz. Die vollständige Extraction der Accessorii bringt, wie ich öfters bei verschiedenen Thieren gesehen, häufig in den ersten Stunden einen manchmal sehr intensiven Diabetes hervor, der vermuthlich von der vorübergehenden Reizung des verlängerten Marks durch die Zerrung der Nervenwurzeln herrührt.

Es ist also nur der viel geringeren Störung des Allgemeinbefindens, nicht aber der Erhaltung einer specifisch nothwendigen Nervenleitung zuzuschreiben, wenn nach Durchschneidung der Vagi an tieferen Stellen, wo die Lungenäste schon abgegangen sind, der Leberzucker nach Tödtung des Thieres nicht so häufig fehlt als nach Durchschneidung am Halse.

Diabetes bei Krampfanfällen.

Nachträglich will ich noch daran erinnern, dass man in Frankreich mehrfach bei Menschen nach konvulsivischen, epileptischen oder tetanischen Anfällen vorübergehend Zucker im Urin beobachtet hat. Es ist möglich, dass, wo eine zu starke Erregung eines grossen Theiles des Centralnervensystems jene Krankheiten hervorruft, auch die Gefässnerven der Leber ebenso erregt werden, wie in andern Fällen der Art von den Speichelnerven zu erschliessen ist, wenn eine vermehrte Speichelabsonderung den Anfall begleitet. Diese Auffassung ist wenigstens physiologischer, als die früher vorgeschlagene, nach welcher die Behinderung der Respiration während des Anfalls den Zucker in's Gefässsystem und von hier inden Harn überführe. Es gibt viel stärkere Behinderungen der Respiration, welche nicht im Entferntesten den hier supponirten Effekt haben.

Viertes Fragment.

Ueber verschiedene Ursachen, welche Diabetes hervorrufen können.

Ich habe hier wenig Neues mitzutheilen und kann mich daher unter Voraussetzung des Bekannten ziemlich kurz fassen. Ohne erst auf die einzelnen Beobachtungen einzugehen, stelle ich im Allgemeinen den Satz auf:

„Alle Verhältnisse, die auf irgend eine Weise die cirkulirende Blutmenge in der Leber vermehren, ohne zugleich durch Schwächung oder auf anderm Wege die Bildung des Zuckers zu verhindern, führen zu diabetischen Erscheinungen."

Schon *Bernard* hat nach seinen eigenen und früheren Beobachtungen gezeigt, dass die direkte Einwirkung auf's Nervensystem nicht der einzige Weg ist, willkürlich Diabetes hervorzurufen, und er glaubt, dass dies in allen Fällen möglich sei, in denen die Funktionen der Leber „bethätigt" (activées) oder excitirt werden. Dieser vitalistischen, von *Bernard* auch in seinen Arbeiten über den Sympathikus festgehaltenen Ansicht, nach welcher eine abstrakte „Excitation" existirt, welche sowohl die vermehrte Sekretion, als die vermehrte Blutfülle als beigeordnete unter sich unabhängige Erscheinungen in ihrem Gefolge hat, so dass möglicherweise (wie es *Bernard* auch für die Wärmeerhöhung annahm) die vermehrte Thätigkeit noch fortdauern kann, wenn die Blutfülle schon wieder aufgehört hat, dieser schon von mehreren Seiten mit gewichtigen Gründen bekämpften Ansicht, welche, wie wir gleich sehen werden,

noch manche andere mystische Vorstellung gebährt, setzen wir die andere rein mechanische Anschauung entgegen, dass die Thätigkeit des Organes, so lange es selbst nicht physikalisch verändert worden, stets eine und dieselbe ist, dass aber die Produkte dieser stets fortdauernden Thätigkeit verschieden gross ausfallen müssen, je mehr oder weniger Material durch den Füllungszustand der Blutgefässe von aussen zugeführt wird.

Wir wollen an einigen der auffallenderen bekannten Beispielen zunächst die Wirkung der gefässerschlaffenden Einflüsse auf die Vermehrung der Glykogenie in der Leber belegen.

Diabetes bei künstlicher Respiration.

Bernard hat beobachtet, dass Thiere, bei denen man nach Vergiftung mit Curare oder nach Zerstörung der Nervencentra längere Zeit die künstliche Respiration unterhält, einen zuckerhaltigen Urin secerniren, während ausserdem alle anderen sichtbaren Absonderungen, Speichel, Thränen, reichlicher als im Leben fliessen. Hier erkennt nun *Bernard* einen allgemeinen „Reizungszustand" der nutritiven Organe, und um denselben zu erklären, nimmt er zu der in Deutschland längst verbrauchten Mythe vom Antagonismus zwischen den animalen und den vegetativen Verrichtungen seine Zuflucht. „L'énergie vitale, qui a cessé pour „toutes les actions de la vie animale, semble se concentrer sur „les actes purement organiques." Klingt das nicht ganz wie aus dem Deutschen übersetzt?! Wie aus dem Munde eines geheimen Hofraths gestohlen?

Das Studium der Schriften des geistvollen *Legallois* enthält schon die Andeutung des wahren hier stattfindenden Vorganges. (Oeuvres de Legallois 1824 Tome I. pag. 193—208.) Der Verfasser stellte sich die Frage, warum man Thiere, denen das verlängerte Mark zerstört ist, durch die künstliche Respiration nur eine so beschränkte Zeit am Leben erhalten könne, wenn auch die Lufteinblasung mit der grössten Vorsicht und mit Vermeidung ihrer gewöhnlichen Nachtheile geschehe. Er fand nun, dass nach kürzerer oder längerer Zeit der Luftwechsel in den Lungen unmöglich werde, weil sich hier nach dem Tode, in Folge des fehlenden Einflusses der Vagusnerven, endlich ganz dieselbe neuroparalytische Hyperämie der Lungen ausbildet, die man auch im Leben nach Durchschneidung der Vagi beobachtet. Also gerade weil die künstliche Respiration das Leben, mit Ausnahme des Nerveneinflusses, erhält, treten auch dieselben Folgen ein wie nach Nervenlähmungen im lebenden Thiere.

Nun also; was für die Lungen die neuroparalytische Hyperämie ist, das ist für die Leber die vermehrte Zuckerabsonderung, sie ist Folge der Gefässlähmung bei fortdauerndem Herzschlag. Der Lähmung und nicht einer Aufregung der énergie vitale haben wir die von *Bernard* beobachteten Erscheinungen zuzuschreiben.

Diabetes bei Gangrän.

Eine ähnliche lähmungsartige Erweiterung der Gefässe liegt wohl der Erscheinung zu Grunde, dass sehr bejahrte Leute oder solche, die an Gangräna senilis leiden, öfter Zucker im Harn zeigen. Auch hier sind gleichzeitig noch andere Sekretionen vermehrt, es sind Varices vorhanden, die von der Erschlaffung des Gefässsystemes zeugen. Ich habe selbst einen solchen Fall von Gangrän gesehen, in dem Zucker im Harn auftrat und zwar in beträchtlicher Menge. Merkwürdig ist hier weniger die Vermehrung des Zuckers als der Umstand, dass die Bildung des Zuckers überhaupt, die bei jedem akuten oder fieberhaften Leiden so schnell sistirt wird, so tiefen chronischen Uebeln trotzt.

Diabetes durch reizende Substanzen im Blut.

So entsteht auch Diabetes, wenn in der Leber Gefässerweiterungen durch fremde Körper erzeugt werden, die dem Blute beigemischt sind. Es gibt eine Reihe von Substanzen, die auf die Conjunctiva der Augen oder auf die Schleimhaut der Nase applicirt, die Gefässe erweitern. Wenn sie diese Wirkung noch bewahren, nachdem sie dem Blute beigemischt sind, warum sollten sie sie nicht in der Leber entfalten, durch welche alles Blut des Körpers mit verlangsamter Geschwindigkeit fliesst. Auf diese Weise erklären sich die Versuche von *Harlay* (Comptes rend. de la société de biologie V. pag. 59). Aether, Chloroform, Weingeist, Ammoniak in die Pfortader von Hunden injicirt, bewirkten Diabetes, der von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen dauerte. *Reynoso* bemerkt mit Recht, dass man nicht gerade die Pfortader als Applicationsstelle zu wählen braucht. Auch andere irritirende Substanzen in die Blutbahn gebracht, können dieselbe Wirkung haben, so salpetersaures Uranium nach *Leconte*. So hat man auch noch andern Stoffen, die vom Darm aus in grösserer Menge aufgenommen wurden, einen reizenden Einfluss auf die Zuckersecretion der Leber zuerkannt. *Reynoso*, der hierüber Versuche angestellt, hat Zucker im Urin nach starkem innern Gebrauch mancher Metalle und des Chinin gesehen. Man wird hierdurch an die längst beobachtete Thatsache erinnert, dass gerade jene Metalle in der Leber zum Theil sich ablagern und dass in diesem Organe noch sehr lange Zeit nach ihrer Aufnahme Spuren derselben zu finden sind, wenn sie längst aus dem übrigen Körper ausgeschieden worden.

Diabetes nach Inhalationen von Aether und Chloroform.

So hat auch *Reynoso* gefunden, dass, wenn anästhesirende Dämpfe durch die Lungen in's Blut gelangen, ebenfalls Diabetes erzeugt werden kann. Man hat hierin eine Stütze der Theorie gesehen, dass die Verbrennung des Zuckers besonders in den Lungen durch die Athmung vor sich gehe, während sich aber diese Theorie in ihren Consequenzen nicht bewährte, hat *Bernard* mit Recht darauf hingewiesen, dass das von *Reynoso* beobachtete Faktum nicht anders erklärt werden dürfe, als wenn Aether oder Chloroform von einer andern Stelle her in's Blut gelangen. Uebrigens hat die Thatsache selbst sehr vielen Widerspruch gefunden, und geübte Beobachter, wie *Frerichs* und *Städeler* konnten nach Aether- oder Chloroformbetäubung niemals Zucker im Urin nachweisen. Ich selbst habe nur über Aether Versuche gemacht und nach einer grossen Reihe von negativen Resultaten musste ich glauben, dass sich *Reynoso* geirrt habe. Aber dieser Schluss war zu voreilig, denn bald darauf fand ich in einer andern Versuchsreihe regelmässig nach Aetherisirung Zucker im Urin von Kaninchen, Hunden und Katzen. Ich wendete denselben Aether an, der mir früher gedient hatte, aber er war seitdem älter und schwächer geworden, und wirkte nicht mehr so rasch auf die Thiere wie am Anfange. In einer weiteren Versuchsreihe, die ich anstellte, um diesen Widerspruch zu lösen, schien es mir konstant, dass, wenn der Aether sehr rasch betäubend auf die Thiere wirkt, die Aetherisation keinen Zucker hinterlässt, hingegen ist der Zuckergehalt des Harns um so auffallender, je langsamer die Thiere betäubt werden und je mehr sie sich gegen die Wirkung des Aethers sträuben. Dies führte mich darauf, zu untersuchen, ob nicht vielleicht gerade der letztere Umstand, die starken Anstrengungen der Thiere, ihre heftigen Bewegungen, während sie festgehalten werden, die Schuld des Zuckerüberganges trägt, aber es ist nicht dieser Umstand, sondern die langsame Wirkung des Aethers. Die gemeinen Igel (Erinaceus europaeus) werden von betäubenden Giften und vom Aether bekanntlich nur sehr langsam afficirt, so dass *Lenz* sie einst als giftfest schilderte; bringt man einen solchen in ein Glas, in dem er nicht ausweichen kann, so zappelt er nicht wie die andere Säugethiere, sondern er kugelt sich bei unangenehmen Eindrücken immer fester zusammen. Diese Eigenschaft konnte hier sehr gut benutzt werden. Ein erwachsenes Igelweibchen brachte ich zusammengekugelt in ein hohes enges Glas mit der Bauchseite nach oben, dann wurde ihm mit einer starken Pinzette ein mit Aether befeuchteter Schwamm in die

Rasche und langsame Aether-betäubung.

Furche zwischen Kopf und Hinterkappe geklemmt, auf den Schwamm, der gerade vor der Nase des Thieres lag und der daselbst durch das sich enger zusammenziehende Thier selbst festgehalten wurde, liess ich von oben herab von Zeit zu Zeit noch einen Tropfen Aether fallen, bis endlich der Igel erschlafft war, was ziemlich lange ausblieb. Der Igel wurde auf den Tisch gebracht, aufgerollt, und als er anfing, sich zu erholen, entzog ich ihm den reichlich angesammelten Urin, der fast so stark wie reine Zuckerlösung das Kupferoxyd reduzirte. Nie habe ich nach Aetherwirkung so starken Zuckergehalt des Harns gesehen, wie hier, wo von einem Sträuben des Thieres kaum die Rede sein konnte. Ich bemerke, dass es mir nicht unbekannt ist, dass der Harn des Igels viele Harnsäure enthält, und dass ich, um Täuschung zu vermeiden, in der Kälte reduzirt habe.

Bemerkenswerth ist, wie sehr rasch die Wirkung des Aethers auf den Harn sich einstellt. Auch bei langsam ätherisirten Katzen und Hunden fand ich den Harn während des Erwachens schon zuckerhaltig.

Eine andere Bemerkung, die ich in dieser Beziehung gemacht habe, ist dass, wenn ich mehrere gleiche Thiere mit demselben Aether bis zur Unempfindlichkeit der Conjunktiva ätherisirt und dann in verschiedener Weise operirt hatte, manchmal bei nicht allzurasch wirkendem Aether Zucker im Harn derjenigen Thiere erschien, die einen Blutverlust erlitten, hingegen diejenigen, bei welchen die Operation z. B. eine Nervendurchschneidung ohne Blutverlust war, auch keinen Zucker im Harn hatten.

Frösche werden, wenigstens nach Beendigung des Farbenwechsels der Leber, wenn letztere nicht mehr mit Zucker überfüllt ist, vom Aetherisiren nie diabetisch.

Die eben niedergelegten Bemerkungen, die sich mir immer mehr und mehr bestättigen, scheinen sich vielleicht theoretisch so erklären zu lassen, dass der Aether reizend auf die Leber eingreift, wenn er Zeit genug findet, auf ein reizbares Organ gehörig einzuwirken. Die rasch eintretende Betäubung vernichtet aber wahrscheinlich zu schnell die lokale Reizbarkeit, ehe der in's Blut eingetretene Aether die Leber gehörig hyperämisch machen konnte. Vielleicht tritt auch bei gerade den reizbarsten Thieren die Betäubung, die der Reizung ein Ziel setzt, am schnellsten ein, so dass hier im Ganzen weniger Aether aufgenommen wird. Der Aether wird während des Erwachens ganz proportional seiner

Wirkung während des Einschlafens sich verhalten, da Thiere, die schnell betäubt werden, auch nach meinen Erfahrungen schnell und rasch erwachen, und umgekehrt.

Die Wirkung des Blutverlustes scheint nicht schwer zu erklären. Wenn der Aether die Absonderung der Leber erhöht, so muss die vermehrte Absonderung in einer verminderten Blutmenge eine gesättigtere Zuckerlösung bewirken, die also um so leichter Zucker dem Urin abgibt. Schon *Bernard* (l. c. pag. 217) hat übrigens bemerkt, dass nach Injectionen von Zucker in's Zellgewebe unter der Haut, derselbe um so leichter in den Harn übergeht, wenn man dem Thiere Blut entzogen hatte. Hier kommt freilich noch die veränderte Absorption nach Blutverlusten in Betracht.

Ich musste zu meinem grossen Bedauern durch die so spät gewonnene Erfahrung über den Diabetes nach Aetherisirung an der Beweiskraft mancher meiner früheren Versuchsreihen zweifelhaft werden, wo ich die vorbereitende Operation mit Aetherisirung vorgenommen und vorübergehenden Zuckerharn beobachtet hatte. Ich war also genöthigt, eine grosse Zahl von Versuchen mit besseren Cautelen zu wiederholen, und fand in der That Manches zu berichtigen, zwar nicht in den hier mitgetheilten Thatsachen, aber besonders in dem Kapitel über die Zerstörung des Zuckers im Organismus, das ich desshalb in dieser Abhandlung weggelassen habe. Es berührt ja ohnehin den eigentlichen Gegenstand meiner Aufgabe nicht direkt.

Mechanische Reize.

Auch mechanische Verhältnisse und Eingriffe können durch Vermehrung der Blutfülle in der Leber Diabetes hervorrufen. So ist ein Fall bekannt, dass ein Mann, der durch einen Hufschlag eines Pferdes eine heftige Contusion erlitten, diabetisch wurde, und der Diabetes verschwand, als die lokalen Zeichen der Contusion vorüber waren.

Akupunktur der Leber.

Auf diese Beobachtung, welche von *Bernard* erzählt wird, gründete ich einen höchst einfachen und beweisenden Versuch. Bei 3 Kaninchen stiess ich lange Stecknadeln durch die Haut in Leber ein. Die Nadeln wurden etwas hin und her bewegt und bei zwei Thieren nach wenigen Minuten, bei dem dritten nach $1\frac{1}{2}$ Stunde herausgezogen. Die Kaninchen schienen diese Akupunktur gar nicht zu merken, aber nach 1 Stunde hatten sie alle, und am meisten das dritte, Zucker im Urin. Es ist dies sicher die einfachste und leichteste Art des Zuckerstiches.

Sympathische Congestionen.

Indirekt wird eine Congestion der Leber bewirkt, nach Operationen in der Bauchhöhle, die eine lokale Entzündung des Bauch-

fellsackes im Gefolge haben. Ist hier der Eingriff nicht verderblich genug, um die Zuckerbildung zu stören, so tritt Zucker in geringer Quantität in den Urin über. So habe ich, wie man sich aus dem zweiten Fragmente erinnern wird, die damals so überraschende Erfahrung gemacht, dass bei Hunden und Meerschweinchen nach Exstirpation der Milz der Zucker mehrere Tage lang im Urin sich zeigte.

Vermehrung der in der Leber circulirenden Blutmenge.

Den besten Beweis dafür, dass hier nicht etwa eine Reizung der Leberzellen den Diabetes erzeugt, sondern nur der erhöhte Seitendruck in den Gefässen in Folge der Blutfülle, würden wir liefern, wenn wir, ohne auf die Nerven oder auf die Leber, oder auf die Zusammensetzung des Blutes zu wirken, blos mehr Blut in die Leber leiten könnten. Dies musste aber bei Fröschen möglich sein. Das Blut der Hintertheile des Körpers kehrt hier durch 2 Venen zum Herzen zurück. Die eine ist die Wurzel der Hohlvene und geht zuerst an die äussere Kante der Niere, wo sie nach *Jakobsohns* Entdeckung als Vena afferens das Nierenpfortadersystem bildet. Unterhalb der Niere, an der Grenze des Bauches communizirt sie mit der vorderen, die als Vena abdominalis anterior, wie *Jakobsohn* zeigte, die Eingeweidevene aufnimmt und später als Pfortader sich in der Leber verzweigt. Unterbindet man von beiden Seiten die Venae afferentes der Nieren, so geht alles Blut der Hinterfüsse durch die Communication in die Pfortader und die Leber. Die Urinabsonderung ist durch diese Operation nicht aufgehoben, höchstens vermindert, da doch die Nierenarterien den Nieren noch Blut zuführen. Der Erfolg dieses an 8 Fröschen und einer Kröte ausgeführten Versuches hat meine Erwartung nicht getäuscht. Schon nach zwei Stunden fand ich alle in sehr ausgesprochenem Maasse diabetisch. Den andern Tag war das Wasser, in dem sie sich aufhielten (ich gab ihnen nur wenig Wasser), mit Zucker überladen. Nach mehreren Tagen musste ich diese Beobachtung aufgeben, so dass ich noch nicht sagen kann, wie lange dieser auf so sonderbare Weise hervorgerufene Diabetes anhält.

Zusatz. Diese Versuche habe ich seitdem mehrfach wiederholt und stets gefunden, dass durch die angegebene einfache Operation Diabetes so lange hervorzurufen ist, bis das Thier erkrankt und der Zucker in der Leber sich vermindert oder schwindet. Eine andere Art von mechanischem Diabetes (per aspirationem), die man an sich selber in wenigen Stunden erzeugen kann, werde

ich gelegentlich besprechen, übrigens hat bereits *Jones* an Schildkröten etwas Analoges bemerkt. (Siehe *Meissner's* Jahresbericht 1857 pag. 265.)

Einfluss mancher Nahrungsmittel.

Anhangsweise muss ich hier noch einer Beobachtung gedenken, welche ich in mehrfachen Versuchsreihen von je mehreren Kaninchen und Meerschweinchen gemacht habe. Wir haben oben gesehen, dass es, der Annahme mehrerer Schriftsteller entgegen, möglich ist, durch ausschliessliche Darreichung sehr zuckerreicher Nahrung, Zucker in den Harn übertreten zu lassen. Aber ich habe gefunden, dass Thiere der genannten Art, wenn man sie Tage und Wochen anhaltend mit Taraxacum oder Chrysanthemum füttert, beständig etwas Zucker mit dem Harn entleeren. Dies ist um so auffallender, als ich dies sonst bei gewöhnlicher und nicht absichtlich sehr zuckerreich gewählter Nahrung nicht bemerkt habe, und als die genannten Pflanzen nicht nur viel weniger Zucker haben als die anderwärts gebräuchlichen Futterkräuter, sondern nicht einmal Amylum besitzen, das hier durch Inulin ersetzt ist. Wer denkt hier nicht an die Analogie, die wir zwischen diesem Stoffe und dem Leberamylum gefunden haben? Da ich nach Darreichung dieser Pflanzen die Leber nicht besonders hyperämisch gefunden, so kann ich den so erzeugten Diabetes nicht von „Reizung" der Leber durch heterogene in's Blut eingeführte Substanzen ableiten; um so weniger als ein Stoff, der in dieser Weise irritirend wirkte, nicht wochenlang ohne Schaden und mit stets gleichbleibendem Effekte vertragen würde. Weitere Beobachtungen über ausschliessliche Darreichung anderer Pflanzenstoffe werden vielleicht den bis jetzt dunkeln Zusammenhang aufklären. Bemerkenswerth ist, dass schon viele ältere medizinische Schulen das Taraxacum als Erregungsmittel für die Leberfunction bezeichnet haben.

Zusatz. Als mein Bruder und ich in zwei zu verschiedenen Zeiten angestellten Versuchsreihen unsere sonst sehr beträchtliche Fleischration auf etwa $^1/_3$—$^1/_4$ herabsetzten und dafür sehr reichlich Brod einführten, bemerkten wir vom dritten Tage an, dass unser Harn Kupferoxyd in alkalischer Lösung merklich reduzirte und später liess sich ganz deutlich eine die angegebene Diät mehrere Tage überdauernde Zuckerausscheidung im Urin nachweisen. Uebrigens waren wir dabei gesund.

Fünftes Fragment.

Ueber die Natur des in der Leber erzeugten Zuckers.

Bernard hat in seinen verschiedenen Schriften bereits nachgewiesen, dass der in der Leber abgeschiedene Zucker in allen seinen unterscheidenden chemischen Reactionen ganz mit dem Diabeteszucker und dem Traubenzucker übereinstimmt. Die direkte und leichte Gährungsfähigkeit, die Einwirkung kaustischer Alkalien, sein Verhalten zu Kupferoxyd in Gegenwart von Kali, endlich die Richtung, in der seine Lösung das polarisirte Licht ablenkt, sind die bereits von *Bernard* angegebenen Merkmale, die ihn mit dem Diabetes- und Traubenzucker zusammenstellen und von allen andern bis jetzt von den Chemikern charakterisirten Zuckerarten unterscheiden.

Wenn aber *Gerhardt* noch in der zweiten Ausgabe seiner organischen Chemie (deutsche Ausgabe von Wagner, Leipzig 1854 2. Band pag. 634) es wahrscheinlich findet, dass man in der Leber und im Blute Milchzucker mit Traubenzucker verwechselt habe, da man die Existenz des letzteren nur durch Reactionen nachgewiesen, die beiden Zuckerarten gemeinschaftlich seien, so hat er die direkte und rasche Gährungsfähigkeit des Leberzuckers bei Gegenwart von Hefe übersehen, insofern Milchzucker lange auf die weingeistige Gährung warten lässt, da ihn das Ferment, ehe es ihn zerlegt, erst langsam in Traubenzucker überführen muss. (Vergl. Hess in Poggend. Annal. Bd. 41 pag. 194.)

Der Leberzucker ist bis jetzt blos in seiner Auflösung in dem von Albuminaten gereinigten Leberdekokt studirt worden, und dies genügte, um die angeführten Charaktere festzustellen. Um aber noch einige weitere unterscheidende Merkmale zwischen dem Leberzucker und den verwandten Arten, namentlich dem Milchzucker, zu gewinnen, habe ich versucht, das Leberdekokt noch mehr als es bisher geschehen ist, von fremden Stoffen zu befreien, und wo möglich den Zucker der Leber in krystallinisch-reinem Zustande zu erhalten.

Reinigung des Leberzuckers.

Dies letztere ist mir nicht geglückt. Ich habe den Zucker nicht ohne die Veränderungen in seiner Krystallisationsfähigkeit, in seinen optischen Eigenschaften u. s. w. darstellen können, welche die gewöhnliche Folge häufig wiederholter Auflösungen und Abdampfungen auch beim gemeinen Rohr- und Traubenzucker sind, welche sich dann nicht mehr ganz entfärben, nicht mehr krystallisiren und ihr Rotationsvermögen verlieren oder völlig umkehren. Indessen ist es mir möglich geworden, noch einen weiteren Anhaltspunkt für die Unterscheidung von dem Milchzucker zu gewinnen.

Eine zerquetschte Schweinsleber wurde zwölf Stunden mit kaltem Wasser digerirt, die Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand noch zwei Male mit Wasser ausgepresst. Die vereinigten Auszüge wurden durch Leinwand filtrirt, das Filtrat zur Coagulation des Eiweisses aufgekocht und, unter Zusatz von Thierkohle, bis auf $^1/_3$ des Volums im Sandbade eingedampft. In der nun abfiltrirten Flüssigkeit bewirkte Bleiacetat nur eine geringe Trübung, ohne eigentlichen Niederschlag, es wurde daher nach einigen Stunden ammoniakalische Bleisalzlösung zugesetzt. Hierbei wurde neben dem Zucker noch eine leimartige Substanz gefällt. Der voluminöse Niederschlag wurde auf einem Filtrum gesammelt und nur mässig ausgewaschen. In dieser mangelhaften Auswaschung ist wohl der Hauptgrund zu suchen, warum die Reindarstellung nicht vollkommen gelang, aber ich bemerkte, dass, als ich eine Zeit lang ausgewaschen hatte, das Waschwasser wieder den Zucker aus der nur losen Verbindung mit dem Blei aufnahm, so dass, hätte ich das Auswaschen fortsetzen wollen, mir aller Zucker entführt worden wäre. Der gesammelte Niederschlag wurde daher in Wasser suspendirt, durch Schwefelwasserstoff zersetzt und das Schwefelblei abfiltrirt; das zur Syrupsconsistenz abgedampfte Filtrat wurde nun mit Weingeist behandelt. Leim und Salze schieden sich ab, da aber der Weingeist kein absoluter war, so blieb hier

noch eine Quantität Leimsubstanz neben dem Zucker in Lösung. Diese Leimsubstanz näher untersucht, erwies sich nicht als Glutin, welches schon bei der Bleifällung als löslich zurückgeblieben wäre, sondern sie zeigte sich in allen von *Joh. Müller* angegebenen Reactionen ganz mit dem Chondrin übereinstimmend, so dass sie, wenn wir in der Leber kein wahres Chondrin annehmen dürfen, vorläufig doch kaum von letzterem chemisch zu unterscheiden ist.

Zur Entfernung dieser Substanz blieb mir kein anderes Mittel als Gerbsäure. Absoluten Alkohol besass ich nicht genug, um darin den Zucker in Lösung zu erhalten. Die weingeistige Lösung wurde also verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Gerbsäure gefällt, die überschüssige Gerbsäure durch Bleiacetat und letzteres durch Schwefelwasserstoff entfernt. Das schwach gelb gefärbte Filtrat wurde noch einmal durch Kohle entfärbt, bräunte sich aber dennoch wieder beim Eindampfen in mässiger Wärme, sowie beim Verdunsten im abgeschlossenen Raum über Schwefelsäure, und gab einen Syrup, aus dem selbst nach langem Stehen oder nach Zufügen von Kochsalz keine Krystalle zu erhalten waren. Die wässerige Lösung dieses Syrups zeigte die Eigenschaften einer reinen Zuckerlösung.

Der Zucker war so weit gereinigt, aber durch die vielen Proceduren hatte er nicht nur die Krystallisationsfähigkeit verloren, sondern er rotirte das polarisirte Licht anfangs nach links. Nach längerem Stehen nochmals untersucht, zeigte er wieder ein sehr schwaches Rotationsverhältniss nach rechts. *Dubrunfaut* hat an lange gelöstem oder oft umkrystallisirtem Stärke- und Milchzucker ähnliche Schwankungen beobachtet. Eine Elementaranalyse mit einer so veränderten Substanz anzustellen, wäre verlorene Mühe gewesen. Auch betrachte ich die Resultate der Elementaranalyse durchaus nicht als massgebend, wenn es sich um die Identität oder Verschiedenheit von Kohlenhydraten handelt. Jedermann kennt die hier vorkommenden Isomerien.

Löslichkeit des Leberzuckers.

Der verdunstete Syrup hinterliess eine klebrige membranartige Masse von Zucker, welche sich in der kleinsten Menge von Wasser oder Weingeist löste. Es zeigt sich also auch hier wieder ein Unterschied gegen den Milchzucker, da dieser stets eine bestimmte und bei weitem grössere Quantität von Wasser und Weingeist zu seiner Lösung bedarf. Wir wissen auch durch die neuesten Untersuchungen von *Lieben* (Wiener Sitzungsberichte

Vol. XVIII. pag. 180), dass der Milchzucker selbst dann noch, wenn er durch Misshandlung aller Art mit Wasser und Feuer seine Krystallisirbarkeit ganz verloren hat, zwar in Wasser leichter löslich wird, aber durchaus nicht in Weingeist.

Der Leberzuckersyrup bei gelinder Wärme mit verdünnter Schwefelsäure zur Trockne verdampft, zeigt keine Schwärzung. (Unterschied von Rohrzucker).

Aus dem Bisherigen erhellt, dass der Leberzucker (und der Harnzucker) zu der Abtheilung der Zuckerarten gehören, welche man bisher unter dem gemeinsamen Namen des Traubenzuckers als eine Species unterschied, welche durch die directe Gährungsfähigkeit und durch die Eigenthümlichkeit unterschieden ist, im unveränderten, ursprünglichen Zustand das polarisirte Licht nach rechts abzulenken.

Laktose und Glükose.

Im Laufe der letzten Monate ist aber zuerst von *Dubrunfaut*, dann von *Pasteur* und *Biot* darauf aufmerksam gemacht worden, dass man unter dem Namen und den Charakteren des Traubenzuckers (Glükose) mehrere durch physikalische und zum Theil auch durch chemische Mittel zu unterscheidende Zuckerspecies mit einander vermengt habe.

Dubrunfaut (Comptes rend. Bd. 42. pag. 228) in einer Abhandlung über den Milchzucker zeigte, dass die Zuckerart, in welche der Milchzucker bei Erhitzung auf 100° und bei Gegenwart von einigen Procenten Schwefelsäure übergeht, nicht, wie man bisher annahm, mit dem Traubenzucker ganz identisch ist. Diese so erhaltene gährungsfähige Zuckerart ist nämlich nach *Dubrunfaut* nie in Krystallen oder Krümmeln zu erhalten, und er gibt bei Behandlung mit Salpetersäure in der Wärme Schleimsäure. Diese beiden Eigenthümlichkeiten würden ihn vom wahren Traubenzucker unterscheiden.

Pasteur (Comptes. rend. Bd. 42. pag. 347) hält den aus Milchzucker durch Umwandlung darzustellenden direct gährungsfähigen Zucker ebenfalls für ganz verschieden von Stärke- oder Traubenzucker, und schlägt vor, diese neue Zuckerart mit dem vacant gewordenen Namen Laktose zu bezeichnen, während er für den Milchzucker die Benennung Laktine in Anspruch nimmt.

Pasteur hat übrigens die Laktose krystallisirt erhalten, und gerade der Krystallform entnimmt er einen der Unterschiede von der Glükose, wie l. c. nachzulesen ist.

Ausserdem zeigt er, dass das Rotationsvermögen der Laktose stets viel höher ist, als das der Glükose. Uebrigens theilt erstere mit der Glükose die Eigenschaft, dass ihr Rotationsvermögen gleich nach der Auflösung abnimmt und sich bei gewöhnlicher Temperatur erst nach einigen Stunden als constante Grösse feststellt.

Biot (Compt. rend. Bd. 42. pag. 351) macht auf die verschiedenen optischen Eigenschaften der Zuckerarten aufmerksam, die bisher als Glükose zusammengefasst wurden.

Pasteur hat in seinem erwähnten Aufsatz die Frage aufgeworfen, ob der im Thierkörper für Glükose genommene Zucker nicht etwa häufiger Laktose gewesen sei, und ich musste suchen, diese Frage zu beantworten, die sich wohl Jeder stellen wird, welcher den bisherigen Stand der Sache kennt.

Die Krystallform und die optischen Eigenschaften konnte ich hier nicht in Betracht ziehen, da ich meinen Zucker nur als Syrup darzustellen vermogte. Auch ist die Krystallisirbarkeit, wie man eben bei Vergleichung der Resultate *Pasteur*'s und *Dubrunfaut*'s wieder sehen kann, für denselben Zucker nicht konstant, und die optischen Eigenschaften ändern sich, wie *Dubrunfaut* schon längst für den Traubenzucker gezeigt hatte, nach äussern Bedingungen. (Vergl. für ähnliche Verhältnisse *Zaminer* physikalische Chemie pag. 422). Wichtiger für uns sind die Resultate der Behandlung mit Salpetersäure. Aus der Laktose bildet sich nach *Dubrunfaut* unter diesem Einflusse Schleimsäure, wie aus dem ursprünglichen Milchzucker, und nicht Zuckersäure, wie aus dem Traubenzucker.

Produkte durch Salpetersäure.

Der von mir gereinigte, und mehrfach aus der alkoholischen Lösung wieder abgedampfte Leberzucker gab mit Salpetersäure, nach der Vorschrift von *Heintz* behandelt, keine Spur von Schleimsäure. Hingegen konnte ich ihn in Zuckersäure umwandeln und ich habe die zuckersaure Bleiverbindung aus demselben dargestellt. Dies spricht also gegen Laktose und für den eigentlichen Traubenzucker.

Es war mir darum zu thun, noch andere Anhaltspunkte für diese Bestimmung zu gewinnen. Der Traubenzucker theilt mit meinem Leberzucker die Eigenschaft, dass er sich ziemlich leicht im Wasser und Weingeist löst, was wir schon zur Unterscheidung von Milchzucker benutzt haben. Die Löslichkeit der Laktose ist noch nicht genauer untersucht, aber in Betracht, dass der Milchzucker seine Schwerlöslichkeit auf manche andere seiner

Umwandlungsproducte überträgt (Lieben) hoffte ich hier ein Mittel zur weitern Unterscheidung zu finden.

Ich stellte mir mit Schwefelsäure eine Quantität Laktose dar und fand sie in Wasser sehr leicht löslich. Bei der Abdampfung der Lösung entstand eine syrupöse Masse, ehe sie ganz trocken wurde. (Milchzucker bildet keinen Syrup, sondern einen Brei.)

Als ich die wässerige Auflösung der Laktose mit wenig Weingeist versetzte, entstand ein sehr feiner wolkiger Niederschlag, der sich in der Hitze klärte, um beim Erkalten wieder zu erscheinen. Bei Zusatz von mehr Weingeist wurde der Niederschlag stärker und als er abfiltrirt wurde, zeigte sich, dass noch immer Zucker im wässrigen Weingeist in Lösung verblieben war. Stärkezucker (Traubenzucker) zeigte bei Zusatz von wenig Weingeist zur nicht ganz concentrirten wässerigen Lösung keine solche Trübung.

Löslichkeit der Laktose.

Die Laktose ist daher in Wasser leicht, in Weingeist aber bedeutend schwerer löslich als Traubenzucker.

Der Leberzucker aber verhielt sich auch in dieser Beziehung nicht wie Laktose, sondern wie Traubenzucker.

Es scheint mir also auch mit Rücksicht auf die neuesten chemischen Untersuchungen vollkommen gerechtfertigt, wenn ich behaupte, dass der Leberzucker in chemischer Beziehung weder mit dem Milchzucker noch mit der Laktose, sondern nur mit dem Traubenzucker identisch ist.

Organoleptische Eigenschaften der Zuckerarten.

Hingegen wird behauptet, dass der Leber-, Harn- und Traubenzucker sich in ihren sogenannten organoleptischen Eigenschaften von einander unterscheiden lassen. Das heisst in Beziehung auf die Quantität, die innerhalb der lebendigen Cirkulation des Thieres für den Stoffwechsel verwendet werden kann. Nehmen wir an, dass nur eine bestimmte Menge Zuckers im Blute zersetzt und verbraucht wird, so wird, sobald durch einen experimentellen Eingriff oder durch Krankheit der Zuckergehalt des Blutes dieses Maass übersteigt, Zucker mit dem Urin ausgeschieden werden. Der Stoffwechsel kann mehr Zucker verwenden, als das normale Blut enthält. Dies lässt sich dadurch beweisen, dass bei einer nur mässigen Vermehrung des Zuckergehaltes noch kein unveränderter Zucker in den Urin tritt, sei nun diese Vermehrung durch Bethätigung der Lebersecretion oder durch directe Einführung von aussen hervorgebracht. Gibt es aber, wie wir wissen, eine gewisse Gränze der quantitativen Vermehrung des Zuckers im Blute, bei

deren Ueberschreitung er in den Urin unverändert ausgeschieden wird, so muss, wenn der thierische Zucker und der Traubenzucker ganz identisch sind, auch diese Gränze unverrückt dieselbe bleiben, ob wir den einen oder den andern Zucker dem Blute zugeführt.

Bernard hat Versuche in dieser Beziehung angestellt, die ihn zu einem der Lehre von der Identität des thierischen und Trauben-Zuckers ungünstigen Resultate führten. (L. c. pag. 213.) Um den Zucker nicht zu rasch, sondern allmählig in's Blut überzuleiten, verfuhr er stets so, dass er ihn gelöst in's Unterhautzellgewebe von Kaninchen injicirte, von wo aus er langsam durch Absorption in die Cirkulation aufgenommen wurde. Er fand, dass, wenn er nicht über 1 Gramm Traubenzucker in 25 Cubikcentimeter Wasser gelöst in's Zellgewebe einspritzte, nie Zucker im Urin erschien, hingegen wurde unveränderter Zucker entleert, wenn die Menge des Traubenzuckers in gleich viel Wasser 1,5 Grammes erreichte. Diabetischer Zucker wurde aber unter diesen Bedingungen noch ganz im Blute behalten, und Leberzucker konnte sogar 2 Gr. in dieser Weise injicirt werden, ohne dass er in den Urin trat.

Bernard selbst bemerkt, dass bei schnellerer Absorption weniger Zucker im Blut vertragen würde, und dass Salze, welche die Absorption beschleunigen, dem Stärkezucker beigemischt, denselben in den Urin übertreten lassen können, selbst wenn seine Quantität weniger ist als 1 Gramm in 25 C.C. Denselben Effekt hat die Verengerung der lösenden Flüssigkeit.

Thiere im Zustande der Verdauung sollen mehr Zucker im Blute vertragen können.

Mängel der bisherigen Versuche.

Ist die Sache so, dann werden wir auf solche Versuche nur dann Schlüsse bauen können, wenn die eingespritzte Substanz eine ganz reine Lösung war, da jede fremde Beimischung von Salzen oder organischen Körpern das Resultat dadurch trüben kann, dass sie die Aufsaugung beschleunigt oder verlangsamt, je nach der Natur des Salzes.

Der käufliche Traubenzucker aber ist nie ganz rein. Besonders der französische, den ich gesehen, enthält viele Verunreinigungen von Gyps und Schwefelsäure. Und doch sagt *Bernard* an einer andern Stelle, wo er zum ersten Male von diesen Versuchen spricht, dass er sich käuflichen Traubenzuckers bedient habe. Der deutsche Traubenzucker soll viel reiner sein.

Der von *Bernard* angewendete Leberzucker war nur eine sehr concentrirte und mit Thierkohle gereinigte Abkochung der Leber selbst, mit allen ihren Salzen und manchen organischen Stoffen (Leim) die durch Kohle nur unvollständig entfernt werden. Der Gehalt an Zucker wurde durch die *Bareswil*'sche Probe bestimmt. Viele dieser Salze, von sehr hohem osmotischen Aequivalent, werden sicher die Aufsaugung verlangsamen und so die ohne Entstehung von Diabetes einzuspritzende Zuckermenge vergrössern. Die Kohle gibt auch Kalksalze ab.

Diese Versuche gestatten also keine ganz sichern Schlüsse, da wir einen der wichtigsten Faktoren, die Schnelligkeit der Absorption, nicht in unserer Gewalt haben.

Aber noch aus einem andern Grunde sind die Salzbeimischungen schädlich, selbst wenn wir, um den Wechsel in der Absorption zu umgehen, die Flüssigkeit unmittelbar in's Blut brächten. Manche Salze vermehren die Urinabsonderung. Nun scheint mir aus einigen Versuchen hervorzugehen, dass urintreibende Substanzen noch andere sonst im Blut verbleibende Stoffe in geringer Quantität mit in den Urin ziehen.

In der That scheinen diese Versuche auch *Bernard* selbst nicht ganz constante Resultate gegeben zu haben, denn während er hier die Zerstörbarkeit des Leberzuckers im Blute ohne Austritt in den Urin zu der Zerstörbarkeit des Traubenzuckers wie 2 zu 1 findet, gibt er in einem früheren Aufsatze (Société de Biologie I. 1850 pag. 114) das Verhältniss wie 7 bis 8 zu 1.

Die Versuche anderer Autoren an Kaninchen und noch weniger an Hunden dürfen natürlich nicht mit den *Bernard*'schen verglichen werden, da hier die Nebenumstände, auf die es so sehr ankommt, andere gewesen sein können.

Unmittelbare Einspritzung der verschiedenen Zuckerarten in's Blut umgeht zwar die von der Aufsaugung abhängige Schwankung, aber hat einen andern Nachtheil. Wollten wir sofort den Urin anhaltend prüfen um zu sehen, ob bei einer gewissen Zuckermenge der Urin Zucker führt oder nicht, so kann die Temperatur der injicirten Flüssigkeit, die Veränderung der Respiration im Augenblick der Injection, und auch sogar die Veränderung des Blutdruckes etwas Zucker in die erste Urinportion bringen, so dass wir Ausscheidung finden, ohne dass wir die Grenze überschritten haben. Die Wirkung der eben erwähnten Verhältnisse ist natürlich hier, wo wir im Momente der Operation die Grenze der Zer-

störbarkeit des Zuckers erreichen sollen und können, mehr in Anschlag zu bringen als da, wo in Folge der Versuche der Zucker nur allmählig sich anhäufen soll, so dass, wenn die Grenze erreicht ist, die unmittelbare Einwirkung einer vorgenommenen Operation schon wieder mehr oder weniger vorüber ist.

Ausserdem erfordert diese Versuchsmethode ein langes Hin- und Hertasten mit verschiedenen Zuckermengen an gleichgrossen Thieren bis wir eine Reihe von Fällen gefunden, in denen die höchste Zerstörbarkeitsgrenze irgend eines Zuckers im Innern der Blutbahn erreicht worden ist, und die uns erlauben, eine Mittelzahl, ein Maximum und ein Minimum für diese Grenze zu abstrahiren.

Neue Versuchsmethode.

Ich habe daher einen andern Weg eingeschlagen, der mir bereits von *Becker* und *Lehmann* vorgezeichnet war und der mir erlaubte, die Harnentleerungen unmittelbar nach der Operation ganz unberücksichtigt zu lassen, und der mir zugleich gestattete, den Versuch mit dem eigenen Leberzucker des dem Versuche unterworfenen Individuums zu machen, und die Zahl in Gewichtsprocenten anzugeben.

Kaninchen wurden durch Piquüre diabetisch gemacht und der Urin von $^1/_2$ zu $^1/_2$ Stunde geprüft. Als keine deutliche Zuckerreaction mehr zu erhalten war, wurde das Thier durch Hirnstich getödtet und das Blut gesammelt, dessen Zuckergehalt bestimmt wurde. Ich bekam so für jedes Kaninchen den Procentgehalt des Blutes an Leberzucker, welcher nicht so gross mehr ist, um in den Harn überzugehen, sondern im Blute selbst verwendet werden kann.

Das bei diesen Versuchen gefundene Maximum für die Erträglichkeit des vermehrten Leberzuckers im Blute ist 0,28 %. Die übrigen Zahlen weichen so sehr von einander ab, dass sich kein Mittel ziehen lässt, aber nur das Maximum hat für unsern Zweck ein Interesse.

Wiegt das Kaninchen 1200 Grammes und ist nach *Valentin* das Gewicht des Blutes beim Kaninchen 17 % des Gesammtgewichts (1 zu 6,20, Repertorium III. pag. 288), so hätten wir 204 Gr. Blut und darin würde höchstens 0,28 %, also 0,56—0,57 Gr. Leberzucker anwesend sein dürfen, wenn er nicht in den Harn treten soll.

Für den Traubenzucker musste diese Zahl sehr viel niedriger sein, wenn *Bernard* Recht behalten sollte.

Lehmann und *Becker* haben Kaninchen Traubenzucker in eine Darmschlinge injicirt und die Thiere nach einiger Zeit getödtet, den Harn in der Blase und das Blut auf Zucker untersucht und

in mehreren Versuchen den Zucker des Blutes quantitativ bestimmt. Nehmen wir unter den Beobachtungen mit quantitativer Bestimmung diejenigen heraus, bei denen der Harn zuckerlos war, so zeigt sich, dass das Blut nach Injection von Traubenzucker 0,414 $^0/_0$ Z. enthalten kann, ohne dass Zucker in den Harn tritt. Erst bei 0,51 $^0/_0$ Z. im Blute würde auch Zucker im Harn gefunden.

Dies Resultat wäre dem Ausspruch von *Bernard* diametral entgegengesetzt. Ein Kaninchen von 1200 Gr. Gewicht mit 204 Gr. Blut könnte nach der obigen Angabe 0,56 Leberzucker und nach *Lehmann* 0,82 Traubenzucker im Blut verwenden.

Lehmann und *Becker* haben aber beim Sammeln des Blutes vermuthlich nicht, wie es nothwendig ist, das Leberblut in Ligaturen eingeschlossen. Bei der Verblutung wurde also die Leber vom fliessenden Blute ausgespült und der Zuckergehalt des Blutes erschien grösser, als er im Leben wirklich war.

Leberzucker hat die organoleptischen Eigenschaften des Traubenzuckers.

Ich habe daher nur meine eigenen Versuche mit Einspritzung von Stärkezucker zur Vergleichung. Spritzte ich Kaninchen Stärkezucker in's Blut und wartete ab, bis der Zucker im Harn verschwunden war, so erhielt ich als Maximum für den Zuckergehalt des Blutes 0,302 $^0/_0$. Diese Zahl entspräche für unser Normalkaninchen 0,6 Gr. Traubenzucker. Dies wäre nur 3 bis 4 Centigramm mehr, als es Leberzucker verträgt.

Also auch von Seiten der *organoleptischen* Eigenschaften würde der *Identität von Traubenzucker und Leberzucker nichts im Wege stehen.* Aber auch meine Minima der Gränzwerthe erhielten sich für den Traubenzucker stets höher als für den Leberzucker. Ich glaube diese unbedeutende Differenz dadurch erklären zu können, dass beim Gewinnen des Leberzuckers stets die Harnabsonderung durch die Hyperämie der Nieren etwas vermehrt war und etwas Eiweiss in den Urin trat. Ich glaube, dass der grössere Strom der Blutbestandtheile in den Harn noch etwas Zucker *mitzog*, als der Zuckergehalt des Blutes schon an der Gränze war, so dass die für ein piquirtes Thier *gefundene* Gränze etwas weniger Zucker gibt, als sie ohne Diurese geliefert hätte. Dies wird durch folgenden Versuch bestättigt.

Injektionen von Eiweiss nach Diabetes.

Ein mittelgrosses Kaninchen, das früher diabetisch war, bekam, sobald es keinen Zucker mehr im Urin zeigte, eine Auflösung von von Hühnereiweiss in die Jugularvene injicirt. Ein gleiches Volum derselben Eiweisslösung, mit der Fehling'schen Flüssigkeit geprüft, enthielt an Zucker 7 Milligramme. Also eine hier nicht in Be-

tracht kommende Quantität. In den ersten vier Stunden nach der Injektion entleerte das Kaninchen im Urin mit dem Eiweiss 28 Milligramme Zucker. Ein Kaninchen, dem unter ähnlichen Bedingungen Eiweiss von Hundeblutserum, (das nach *Schiff**) nicht wie das Eiereiweiss in den Urin tritt), injicirt wurde, entleerte fortwährend zuckerlosen Harn. Einem andern Kanninchen wurde Dextrin injicirt und die Zeit abgewartet, bis mit dem Harn keine reduzirende Substanz mehr entleert ward. Dies war nach 4²/₃ Stunden der Fall. Es wurden ihm nun die Nierennerven durchschnitten. Diese Operation, die für sich keinen Zucker in den Urin bringt, hatte hier einen blutig tingirten eiweisshaltigen Urin zur Folge, in welchem sich, nachdem alles Eiweiss durch Kochen mit schwefelsaurem Natron und etwas Essigsäure entfernt war, wieder bedeutende Spuren von Zucker nachweisen liessen.

Was die oben erwähnte normale Gränze für die Verwendbarkeit des Zuckers im Blute betrifft, so kann ich hier gelegentlich die neuerlich von *Gubler* und Andern für den Menschen gemachte Bemerkung bestättigen, nach welcher diese Gränze im gesunden Zustande öfters erreicht und sogar überschritten wird, so dass etwas Zucker in den Urin tritt. Dies findet sich auch hie und da bei Pflanzenfressern.

Zusatz. Man vergl. hiermit auch die neuere Arbeit von *Brücke* über den normalen Zuckergehalt des menschlichen Urins. Diese Schrift, vermuthlich in den Wiener Sitzungsberichten enthalten, ist mir bis jetzt noch nicht zugekommen.

---

*) Archiv für gemeinschaftliche Arbeiten II. Heft 3, Göttingen 1855.

Resumé.

Das erste Fragment gibt den Beweis für die Bildung von Zucker in der Leber und die Vertheidigung der *Bernard*'schen Lehre gegen einige Angriffe. Neue Versuche über den Zuckergehalt der Lebergefässe zur Bestättigung früherer Lehrsätze.

Zweites Fragment.

Entstehung des Leberzuckers. pag. 10.

Bei gesunden Amphibien kann unter gewissen Bedingungen, so gegen Ende des Winterschlafes, der Leberzucker ganz fehlen.

Dabei ist dies verschiedene Verhalten der Pfortader und Lebervenenblutes gegen Wasser wie im Normalzustande.

Die andern für beide Blutarten angegebenen Unterschiede, besonders in Beziehung des Fibrins, sind nicht constant.

Statt des fehlenden Zuckers wird hier in der Leber ein Stoff abgesondert, den Fermente in Zucker umsetzen können.

Dieser Stoff ist von der Natur des Amylums und keine albuminöse Substanz.

Er wird durch Kochen nicht zerstört. Auch nicht bei Säugethieren.

Das Ferment wird durch Kochen unwirksam.

Ferment und fermentescible Substanz sind also nicht identisch.

Das Ferment kann unter physiologischen Verhältnissen im Blute fehlen.

Dann findet im Blute keine Umwandlung von Dextrin und Zucker statt.

A. Aufsuchung der amylumartigen Substanz. pag. 20.

Bei der mikroscopischen Untersuchung der Winterleber der Frösche sind viele Zellen mit eigenthümlichen Pigmentkörnchen erfüllt, die von dem sonst bekannten Pigmente der Frösche abweichen. Diese Körnchen, im Sommer weniger reichlich, sind aber nicht das gesuchte Amylum.

Das Amylum kommt, wie das der Pflanzen, in den Leberzellen als kleine runde Kügelchen vor und ist keine amorphe Masse.

Diese sogenannten Amylumkörnchen sind nicht blos die Begleiter der zuckerbildenden Substanz, sie sind sie selbst und werden durch Fermente verändert.

Sie fehlen in Krankheiten, wo kein Zucker mehr aus der Leber zu gewinnen ist.

Sie verändern sich bei der Zuckerbildung im Frühjahre oder im Sommer.

Sie finden sich bei allen Wirbelthieren.

Sie verschwanden aber mit dem Leberzucker bei kranken Nagern im Leben schon nach $3^1/_4$ bis 4 Stunden.

Sie schwinden früher als der Leberzucker.

Sie fehlen nicht, neben dem Zucker, in winterschlafenden gesunden Säugethieren.

Sie fehlen in frühester Jugend, wenn die Leber noch keinen Zucker zeigt.

Diese Embryoperiode dauert fort während des ganzen ? Larvenlebens der Batrachier.

Man kann bei Rana esculenta Zucker und Amylumbläschen durch bestimmte Behandlung aus der Leber verschwinden machen.

Der Wiederkehr des Zuckers geht dann die der Amylumkörnchen vorher.

Die Amylumkörnchen können bei einigen Batrachiern im Frühling auch auf andere Weise als durch Zuckerbildung zersetzt werden.

Dies wurde bisher nur bei den Arten beobachtet, die sich in vorgerückterer Jahreszeit paaren.

Eine Art Dextrin steht in der Leber zwischen Amylum und Zucker.

Die Leberkörnchen scheinen stickstofflos und sie werden durch Jod, wie das Inulin gelbbraun gefärbt.

Die von *Weber* beobachtete Farbenveränderung der Froschleber im Frühjahre beruht nicht auf Blutneubildung, sondern auf der plötzlichen Umwandlung des Leberamylums in gelbliches Dextrin.

Diese Farbenveränderung tritt daher bei R. esculenta nicht im Frühjahr, sondern im Sommer ein.

Man kann nach der Menge der Amylumkörnchen unter dem Mikroskope bestimmen, ob eine Leber viel, wenig oder gar keinen Zucker geben wird.

B. Das Ferment. pag. 41.

Das Ferment ist eigenthümlicher Art und beruht nicht auf den Eigenschaften aller sich zersetzenden Eiweisskörper.

Es ist möglich, durch übermässige Einführung zuckerbildender Stoffe in's Blut, das Ferment momentan zu saturiren und der Zuckerbildung in der Leber Grenzen zu setzen, ohne dass die Amylumbildung dabei leidet.

Das Ferment ist nicht chemisch rein darzustellen.

Die Kälte verhindert seine Entstehung nicht und von der Wärme wird es, wo es fehlt, nicht erzeugt.

Durch Nahrungsaufnahme kann es nur bei bestimmten Batrachiern hervorgerufen werden, bei andern durchaus nicht.

Es ist an eine bestimmte Energie der vegetativen Thätigkeit gebunden, die sich zur Paarungszeit entfaltet, aber nicht von der Paarung bedingt ist.

Es kann auch in der Leber der Schnecken fehlen.

Man kann Frösche den ganzen Sommer ohne Ferment erhalten und willkürlich seiner Entstehung zuvorkommen.

Es wird nicht zerstört durch Unterdrückung der Hautthätigkeit, durch Ueberfirnissung, obwohl sich dabei kein Amylum bildet.

Es entwickelt sich nicht aus den Geschlechtsorganen.

Nicht aus der Milz, der Thymus, den Nebennieren und der Thyreoidea.

Auch nicht aus den Speicheldrüsen und dem Pankreas.

Defibrination des Blutes vernichtet es nicht.

Der Mangel des Ferments und der Zuckerbildung erniedrigen nicht, wie man annahm, die Temperatur des Körpers.

Der Zucker ist nicht, wie man glaubte, unumgänglich nöthig zur Entwickelung neuer thierischer Zellen und zum Wachsthum.

Drittes Fragment.

Einfluss des Nervensystems auf die Zuckerbildung. pag. 71.

Der Diabetesstich gelingt bei Fröschen wie bei Säugethieren, und erstere haben darnach den Harn 4 bis 6 Tage lang mit Zucker geschwängert.

Frösche werden auch diabetisch, wenn man ihnen das Rückenmark in dem 4. Wirbel oder weiter oben durchschneidet.

Der Diabetes bei Fröschen nach der Piquüre hört auf, sobald man die ganze Leber oder einen grossen Theil derselben entfernt.

Entleberte Frösche können nicht diabetisch gemacht werden, ebensowenig Frösche, denen das Ferment fehlt.

Der Zucker beim künstlichen Diabetes stammt aus der Leber.

Der Eingriff bei manchen Diabetesstichen kann aber den Zucker schon aus der Leber verschwinden machen, während er im Blute noch kurze Zeit angehäuft ist.

Es existirt kein Nervenantagonismus zwischen Leber und Nieren. Die Nieren eliminiren nur den Zucker, der im Blute überschüssig ist.

Viel Zucker im Blute kann auch die Absonderung der Nieren anregen. Dies findet aber nicht beim gewöhnlichen künstlichen Diabetes statt.

Beim Diabetes ist nur die Absonderung des Zuckers vermehrt, aber nicht sein Verbrauch in der Blutbahn gehemmt.

Der Diabetesstich wirkt durch Erweiterung der Gefässe der Leber.

Nach vielen Hirnverletzungen wird die Leber hyperämisch, und diese alle erzeugen bei kräftigen Thieren Diabetes.

Der *Bernard*'sche Diabetesstich und alle verwandten Operationen, die einen kurz vorübergehenden Diabetes erzeugen, erweitern die Lebergefässe durch Reizung der Gefässnerven.

Eine solche Reizung bewirkt auch die Durchschneidung der Hinterstränge des Halsmarkes oder des obersten Brustmarkes bei Säugethieren.

Auch Strychnin kann, wenn es langsam tödtet, starken Diabetes erzeugen.

Tetanus bei Fröschen ist von Diabetes begleitet.

Der Diabetesstich bei tiefer Aetherisation vorgenommen, erzeugt bei Fröschen nie Diabetes, weil dann keine Reizung damit verbunden ist.

Der Diabetes ist in seiner ganzen Dauer die Wirkung einer momentanen Reizung auf die Leber, nachher aber stumpft sich die Empfänglichkeit gegen den Reiz ab, so dass eine unmittelbare Wiederholung der Reizung den Diabetes nicht verlängern kann.

Die Reizung des Rückenmarks zur Erzeugung von Diabetes ist nicht dadurch wirksam, dass sich der Reiz dem verlängerten Mark mittheilt.

Die Wirkung der Reizung wird durch die Vorderstränge geleitet und überträgt sich dann dem Ganglion coeliacum und dessen Nerven.

Bei Säugethieren kann man aber auch vom Rückenmark aus eine bisher unbekannte Art von *dauerndem* Diabetes erzeugen.

Der anhaltende Diabetes ist paralytischer Natur.

Es ist hier möglich, Reiz- und Lähmungsdiabetes von einander zu sondern.

Die Meinung, dass man nur von einem beschränkten Punkte des Nervensystems aus Diabetes erzeugen könne, ist durchaus nicht absolut richtig.

Sie ist aber relativ wahr für ein bestimmtes Instrument und für ein bestimmtes Operationsverfahren.

Diabetes ist in den Nervencentren zu erzeugen vom Hirnschenkel an bis zur Stelle, wo die Wurzeln der Eingeweidenerven aus dem Marke treten.

Am Hypoglossuskern von *Stilling* ist es nur deshalb am leichtesten, weil hier die Gefässnerven auf einen kleinen Raum zusammengedrängt aneinander liegen. (*Schiff*'s Centralpunkt der Gefässnerven.)

Der Diabetes kommt als Reizungsdiabetes oft nach Krampfanfällen bei Menschen vor.

Viertes Fragment.

Ueber verschiedene Ursachen, die Diabetes erzeugen. pag. 121.

Alle Erzeugung von Diabetes, die man künstlich bis jetzt bewerkstelligen kann, hängt ab entweder von einer direkten Vermehrung des Zuckers im Blute, oder von grösserer Blutfülle der Leber.

Eine grössere Thätigkeit der Leber ist nicht anzunehmen.

Der Diabetes bei künstlicher Respiration mit Zerstörung der Nervencentra kommt von der paralytischen Hyperämie der Leber. Ebenso der Diabetes bei Gangrän.

Es gibt Stoffe, die in's Blut gebracht, die Absonderungsorgane hyperämisch machen. Sie erzeugen Diabetes.

Es gibt andere, die reizend auf das verlängerte Mark wirken. sie erzeugen Diabetes durch Hyperämie der Leber.

Aetherrausch erzeugt nur Diabetes, wenn er langsam eintritt.

Diabetes nach Akupunktur der Leber.

Eine Vermehrung der in der Leber strömenden Blutmenge kann für sich allein Diabetes erzeugen, ohne reizenden Eingriff auf die Leber, auf's Nervensystem oder eine Veränderung in der Mischung des Blutes.

Daher Diabetes bei Fröschen nach Unterbindung der Venae renales advehentes.

Auch manche Nahrungsmittel und so viel bekannt vorzüglich solche, die kein Amylum aber viel Inulin enthalten können, dauernd gereicht, erzeugen schwachen Diabetes.

Fünftes Fragment.

Natur des Leberzuckers. pag. 129.

Der Leberzucker gehört zur Abtheilung der unter dem Namen Traubenzucker dem Rohr-, Milch-, Fruchtzucker u. s. w. entgegengesetzten Arten.

Hierher gehört Laktose und Glükose. Der Leberzucker ist chemisch Glükose.

Er gibt, mit Salpetersäure behandelt, Zuckersäure.

Seine Wirkung auf's polarisirte Licht wechselt mit der Behandlung.

Auch in Beziehung auf seine Verwendbarkeit in der Circulation ist er von der Glükose (Traubenzucker) nicht verschieden.

Ist mit dem Diabetes Austritt von Eiweiss aus dem Urin verbunden, so wird Traubenzucker wie Leberzucker in grösserer Quantität als sonst mit in den Urin gezogen.

Anhang.

I. Bekanntlich hatte, wie dies auch im Eingang unseres zweiten Fragmentes erwähnt ist, *Bernard* gefunden, dass, wenn man durch die Gefässe der normalen Leber eines frisch getödteten Thieres so lange einen Wasserstrahl leitet, bis das Wasser nach einiger Zeit ganz zuckerfrei abfliesst, (wo dann auch das Lebergewebe selbst seinen Zucker verloren habe), und nun die Leber sich selbst bei mässiger Wärme überlässt, sich in derselben nach 24 Stunden neuer Zucker vorfindet. Wenn man das Gewebe jetzt, fügt *Bernard* hinzu, abermals entzuckert, so wird man sich keine neue Glükose mehr bilden.

Diese Wahrnehmung, welche der Entdeckung der zuckerbildenden Substanz zum Ausgangspunkte diente, ist in neuerer Zeit (Juni 1857) von *Figuier* bestritten worden. Umsonst, sagt er, habe er nach der von *Bernard* angegebenen Methode eine frische Leber völlig zu entzuckern gesucht. Nicht nur ein 40 Minuten lang durch eine Leber hindurch getriebener Wasserstrom, wie ihn *Bernard* anwende, sondern selbst eine solche Auswaschung während 2½ Stunden sei ungenügend, um das Lebergewebe momentan seines Zuckers zu berauben. Wenn er ferner eine so ausgewaschene Leber in zwei Hälften getheilt habe, um von der ersten Portion sogleich die noch vorhandene Zuckerquantität zu bestimmen, so habe ihm der Rest nach 24 Stunden stets noch einen viel geringeren Gehalt an Zucker ergeben. Vollständig zeriebenes und mit Wasser gehörig ausgezogenes Lebergewebe, aus dem er auf diese Weise wirklich allen Zucker entfernt, habe aber auch bei längerem Liegen keinen neuen erzeugt. Hiernach leugnet denn auch *Figuier* die Existenz eines Zuckerbildners in der Leber.

Ich will hier nicht näher untersuchen, welche Umstände in *Figuiers* Versuchen den zuletzt angeführten Erfolg bedingt haben können, da die Beurtheilung seines Werthes sich aus dem Folgenden von selber ergibt. Aber auch mir ist es bis jetzt nicht gelungen, durch längeres Auswaschen eine frische normale Leber vollständig zuckerfrei zu machen, so dass ich den *Bernard'*schen Versuch in seiner ursprünglichen Form bis jetzt noch nicht wiederholen konnte. Meine im Texte erwähnten Wahrnehmungen an Fröschen hatten mir aber diese Mühe in so fern erspart, als ich hier von Anfang an Lebern ohne allen Zuckergehalt vor mir hatte, in denen sich erst ausserhalb des Körpers unter verschiedenen Umständen der Zucker nach und nach entwickelte.

Bei Säugethieren aber, wo das Auswaschen nicht gehörig glücken wollte, suchte ich nach einer andern Methode die Wahrnehmungen *Bernards* zu bestättigen, indem ich durch eine an einer und derselben Leber vorgenommene Reihe successiver Bestimmungen die Vermehrung und die spätere Verminderung des Zuckergehaltes nach dem Tode zu ermitteln strebte. Diese Untersuchungen, so weit sie bis jetzt vorliegen, haben gezeigt, dass wenigstens bei Fröschen das Maximum des Zuckergehaltes, welches der Umwandlung des grössten Theiles des im Momente des Todes vorhandenen Zuckerbildners entspricht, viel höher ausfällt, als man es erwartet hätte. Auch bei Säugethieren ist es auf diese Weise möglich, zu einem Maximum für jede einzelne Leber zu gelangen. Eine grössere Zahl von Versuchen dieser Art würde durch Vergleichung der Maxima, welche die einzelnen Individuen jeder Thorspecies geliefert haben, eine Mittelzahl geben, die bei weitem werthvoller ist, als die bisherigen Angaben über den Zuckergehalt der Leber zu irgend einer nicht genau bestimmten Zeit nach dem Tode, wie ich dies in Folgendem zeigen will.

Die hier aufzuführenden quantitativen Bestimmungen sind sämmtlich nicht von mir, sondern von meinem Bruder ausgeführt und sie verdienen daher, als von einem Chemiker von Fach herrührend, nur um so grösseres Zutrauen.

A. Frösche.

a) Leber unmittelbar nach dem Tode ganz zuckerfrei.

♀ Leber 48 Stunden nach dem Tode sich selbst überlassen (in feuchtem Raume), 0,784 Gr. Leber reduziren 9,8 C.C. Fehl. Lös. = 6,25 % Zucker.

♂ Leber 0,604 Gr. während 24 Stunden mit Speichel in der Wärme brauchen 6,4 C.C. Fehl. Lös. = 5,30 % Zucker.

♀ 0,410 Gr. 24 Stunden mit Speichel brauchen 5 C.C. = 6,10 % Z.

♂ Vergiftet. 0,475 Gr. Leber 24 Stunden mit Speichel brauchen 5,2 C.C. = 5,5 % Z.

♂ Mit zerstörtem Rückenmark. 1,465 Gr. Leber nach 24 Stunden brauchen 20 C.C. = 6,83 % Z.

♂ Ebenso. 1,416 Gr. Leber nach 24 Stunden brauchen 22 C.C. = 7,41 % Z.

♀ Ebenso. 1,165 Gr. Leber 22 Stunden mit Speichel brauchen 16,1 C.C. = 6,91 % Z.

♂ Unverletzt. 1,401 Gr. Leber 16 Stunden mit Speichel brauchen 18,3 = 6,53 % Z.

♂ In Dextrin gebadet. 1,205 Gr. Leber 16 Stunden in Speichel digerirt und dann darin gekocht, reduziren 15,4 C.C. = 6,39 % Z.

♀ Leber 0,905 Gr. 21 Stunden wie oben behandelt, brauchen 10,1 C.C. = 5,58 % Z.

0,784 Gr. derselben Leber 48 Stunden in feuchter Luft brauchen 9,8 C.C. = 6,25 % Z.

♀ In Dextrin gebadet. 0,725 Gr. 17 Stunden mit Speichel brauchen 9,4 C.C. = 6,48 % Z.

♂ 0,927 Gr. Leber 2½ Stunden mit Speichel digerirt und dann 10 Minuten lang damit gekocht, brauchen 11,5 C.C. = 6,20 % Z.

♂ 0,417 Gr. Leber 2½ Tage in feuchter Luft von 11 bis 13° Temperatur brauchen 2,5 C.C. = 3,00 % Z.

♀ 0,880 Gr. 41 Stunden in Speichel brauchen 9,3 C.C. = 5,3 % Z.

♂ 0,506 Gr. Leber 29 Stunden in feuchter Luft brauchen 2,7 C.C. = 2,66 % Z.

0,630 Gr. derselben Leber ebenso lange in Speichel brauchen 8,1 C.C. = 6,43 % Z.

Ich könnte so noch eine grössere Reihe von Versuchen anführen, die mein Bruder an in Dextrin gebadeten und die ich den Winter vorher an zuckerlosen frisch eingefangenen oder aufbewahrten Fröschen gemacht. Alle stimmen darin überein, dass Rana temporaria bei zuckerloser Leber 6 bis 7 % Zucker erzeugen kann. Diese Zahl ist eher zu klein, wenn man bedenkt, dass sich während der Digestion mit Speichel auch fortwährend neugebildeter Zucker zersetzt. Aus der Vergleichung von 6 Weibchen und 6 Männchen hat mein Bruder im Herbst Zuckermaxima erhalten, deren Mittel für die Männchen 6,63 %, für die Weibchen 6,24 % war.

b) Leber nach dem Tode zuckerhaltig.

1) ♂ 0,724 Gr. Leber gleich nach dem Tode brauchen 2,6 C.C. = 1,8 % Z.
0,941 Gr. Leber nach 7 Stunden brauchen 4,8 C.C. = 2,55 % Z.
0,753 Gr. Leber nach 22 Stunden in feuchter Luft brauchen 4,4 C.C. = 2,92 % Z.

2) ♀ 18 Stunden nach dem Tode, 0,640 Gr. brauchen 2,8 C.C. = 2,2 % Z.
26 Stunden nach dem Tode, 0,418 Gr. brauchen 2,5 C.C. = 3,00 % Z.

3) ♀ 0,485 Gr. sogleich nach dem Tode brauchen 1,50 C.C. = 1,54 % Z.
0,417 Gr. 22 Stunden mit Speichel brauchen 6,2 C.C. = 7,43 % Z.

Bei Rana esculenta und besonders bei Kröten ist die Zuckermenge viel geringer, wenigstens die sogleich nach dem Tode vorhandene. Maxima wurden hier nicht bestimmt. Acht Versuche bei Bufo viridis (variabilis) ergaben 0,64; 0,71; 0,92; 0,60; 0,50; 0,70; 0,60 und 0,85 % Z. Hingegen hatten zwei vom Rückenmark aus diabetisch gemachte Kröten 1,25 und 2,20 % Z. in der Leber.

B. Verfolgung der zu- und abnehmenden Zuckermenge in der Leber einiger anderer Thiere.

Eichhorn (Lufttemperatur 11 bis 13°).

Lebergewicht 0,825 Gr. 36 Stunden nach dem Tode brauchen 3,7 C.C. F. L. = 2,25 % Z.
Lebergewicht 0,594 Gr. 54 Stunden nach dem Tode brauchen 3,8 C.C. = 3,20 % Z.
Lebergewicht 0,690 Gr. 54 Stunden nach dem Tode brauchen 4,3 C.C. = 3,21 % Z.
Lebergewicht 0,795 Gr. 61 Stunden nach dem Tode brauchen 5,3 C.C. = 3,34 % Z.
Lebergewicht 0,686 Gr. 85 Stunden nach dem Tode brauchen 4,8 C.C. = 3,50 % Z.
Lebergewicht 0,727 Gr. 102 Stunden nach dem Tode brauchen 5,5 C.C. = 3,78 % Z.
Lebergewicht 1,060 Gr. 126 Stunden nach dem Tode brauchen 3,9 C.C. = 1,84 % Z.
Lebergewicht 1,100 Gr. 150 Stunden nach dem Tode brauchen 1,0 C.C. = 0,45 % Z.

In den bisher angeführten Versuchen war die Leber in feuchter Luft sich selbst überlassen und ergab so ein Maximum von 3,78% Zucker erst 102 Stunden nach dem Tode. Zu bemerken ist, dass auch 78 Stunden nach dem Tode noch eine Bestimmung ausgeführt wurde, die aber hier nicht in die Reihe aufgenommen ist, weil aus dem Leberstück viel farbloses Serum in der Nacht abgeflossen war, das Zucker und selbst glükogene Substanz mit ausgewaschen hatte, wie folgende Zahlen zeigen.

Leber 1,100 Gr. 78 Stunden nach dem Tode reduz. 6,6 C.C. = 3,00% Z. Von dem abgeflossenen Serum 1,052 Gr. reduz. 7,2 C.C. = 3,42% Z. 0,731 Gr. desselben Serums 6 Stunden mit Speichel reduc. 7,2 C.C. = 4,92% Z. Die obigen Zahlen sind noch entfernt vom wahren Maximum, denn 0,995 Gr. Leber desselben Thieres 36 Stunden nach dem Tode entnommen und 3 Stunden mit Speichel digerirt, dann damit gekocht, reduziren 7,4 CC. = 392% Z. (Ohne Speichel um dieselbe Zeit 2,25%.)

1,030 Gr. Leber um dieselbe Zeit entnommen, aber 17 Stunden mit Speichel digerirt, reduziren 8,7 C.C. = 4,22% Z.

Kaninchen.

1) Sehr junges Thier. 1,103 Gr. Leber sogleich nach dem Tode reduz. 2,2 C.C. F. L. = 1,00% Z.
   1,665 Leber 20 Stunden an der Luft reduz. 1,7 C.C. = 0,51% Z.
   1,208 Leber 20 Stunden in der Brutwärme (im verschlossenen Glas) reduz. 1,7 C.C. = 0,70% Z.
2) Sehr junges Thier. 1,361 Gr. Leber sogleich nach dem Tode reduz. 3,0 C.C. = 1,10% Z.
   1,663 Gr. Leber 14 Stunden an der Luft gelegen, reduz. 3,4 C.C. = 1,02% Z.
   1,783 Gr. 20 Stunden im verschlossenen Gläschen in der Brutwärme reduz. 4,8 C.C. = 1,35% Z.

Diese Versuche sind Ende August bei warmen Wetter angestellt. Sie zeigen, dass unter solchen Verhältnissen die Abnahme des Zuckers bei freiem Luftzutritt rascher erfolgt, als im verschlossenen Raum, und Versuch 2 beweist, dass, wenn man hier, wie dies *Figuier* stets begegnet ist, eine Abnahme findet, man daraus sehr mit Unrecht auf Abwesenheit der glükogenen Substanz schliessen würde, denn hier zeigte sich die Zunahme nur im verschlossenen Raum.

3) Sehr jung. 1,700 Gr. Leber sogleich nach dem Tode reduz. 3,9 C.C. = 1,12 % Z.

1,973 Gr. Leber 19 Stunden an der Luft reduz. 9,4 C.C. = 2,37 % Z.

4) Erwachsen. 1,973 Gr. Leber sogleich nach dem Tode reduz. 10,2 C.C. = 2,58 % Z.

2,265 Gr. Leber 24 Stunden mit Speichel digerirt, reduz. 14,0 C.C. = 3,09 % Z. [1]

5) Mittelgrosses Kaninchen (Temperatur 11—13°).

1,842 Gr. Leber sogleich nach d. Tode red. 5,4 C.C. = 1,46 % Z.
2,228 Gr. Leber 18 St. nach d. Tode red. 8,2 C.C. = 1,88 % Z.
1,760 „ „ 49 „ „ „ „ „ 6,9 C.C. = 1,96 % Z.
1,783 „ „ 64 „ „ „ „ „ 8,4 C.C. = 2,36 % Z.
1,911 „ „ 72 „ „ „ „ „ 8,3 C.C. = 2,17 % Z.
1,515 „ „ 88 „ „ „ „ „ 5,3 C.C. = 1,75 % Z.
1,536 „ „ 96 „ „ „ „ „ 3,8 C.C. = 1,24 % Z.
1,191 „ „ 112 „ „ „ „ „ 2,5 C.C. = 1,05 % Z.

Nach 136 Stunden war die Leber zuckerlos.

Bei Kaninchen haben wir noch eine Reihe von Versuchen, welche zeigen, dass, wie bereits aus den vorhergehenden Zahlen ersichtlich, die Leber nach 24stündigem Liegen bei Säugethieren noch keineswegs ihr Maximum an Zucker erreicht hat.

Dass Digestion mit Speichel stets wirksamer ist, als Kochen mit demselben, und dass aus dem Rückstand des Speicheldekokts durch Digestion noch Zucker zu entwickeln ist.

Es scheint ferner nach 2 Bestimmungen, dass der Theil der Leber, welcher im todten Thier mit Pankreasstückchen in Berührung kommt, rascher die Zuckermetamorphose vollendet, als die übrigen Theile derselben Leber.

Es scheint ferner, dass die Zuckerabnahme nach dem Tode rascher erfolgt, als die Zuckerzunahme, so dass vom Momente des Todes in der sich selbst überlassenen Leber bis zur Erreichung des Maximum mehr Zeit erforderlich ist, als der Rückweg vom Maximum zu Null in Anspruch nimmt.

Die Zunahme des Zuckers nach dem Tode erfolgt mit abnehmender Geschwindigkeit.

Das wahre Maximum des Leberzuckers nach dem Tode glaube ich bis jetzt noch bei keinem einzigen Kaninchen genau ge-

---

[1]) Einen Versuch ähnlicher Art habe ich an einem enthaupteten Verbrecher gemacht.

finden zu haben. Es scheint mir aber gegen 3,75 bis 4,0 % zu betragen.

Mäuse zeigen die Leber um so reicher an Zucker (gleich nach dem Tode), je mehr die Leber von Entozoenkysten erfüllt ist.

Gleich nach dem Tode zeigten Mäuse (Mus musculus) von 2,30 bis 3,50 % Z.

Bei Mäusen gefundenes Maximum 5,12 und 5,18 % Z. Unter diesen war keine trächtige. Die Feldmaus ist, wenigstens gleich nach dem Tode, reicher an Zucker.

Ratten (M. Rattus) gaben bis jetzt Maxima von 3,62 bis 3,83% Zucker. Gleich nach dem Tode haben sie etwa 2 % Zucker.

Taube. Gleich nach dem Tode nicht bestimmt.
3 Stunden nach dem Tode 4,36 % Z.,
20 Stunden nach dem Tode mit Speichel 5,48 % Z.

Man glaubte bis jetzt, den höchsten Zuckergehalt der Leber bei Vögeln zu etwa 2 % veranschlagen zu dürfen.

Ein Kalb mit starker Fettleber gab
6 Stunden mit Speichel 4,45%
24 „ „ „ 5,26%.

Ich vermuthe, dass die Zuckerbestimmung durch Gährung bei grösseren Thieren eher und leichter auf ein richtiges Maximum führen wird, als die Titrirung. Man müsste etwa 24 Stunden nach dem Tode den Apparat aufstellen und denselben mehrere Tage stehen lassen, wenn auch die CO^2entwicklung scheinbar bald beendigt ist. Leider besitze ich hierzu keine geeignete Wage, denn diejenige der hiesigen Anatomie verträgt nicht über fünfzig Grammes Belastung.

Bedenken wir, dass Thiere, die man in einen krankhaften Zustand versetzt, in welchem die Neuerzeugung des Glükogens in der Leber gehindert ist, nach meinen Versuchen an Ratten, Wanderratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben schon nach 2½ bis 3 Stunden die Leber ohne Zucker und Glükogen haben, dass Hunde und Katzen hierzu einer nicht gerade bedeutend längeren Zeit bedürfen, dass dies unter Verhältnissen der Fall ist, in denen wir zum Theil keine Beschleunigung des Pulses wahrnehmen und keine Erhöhung der Resorptionsthätigkeit im Körper voraussetzen dürfen, (bei erkaltenden Thieren stockt sogar bald die Resorption [1]),

---

[1]) Ich habe gefunden,, dass auch nach Firnissirung der Haut nur die Erkaltung die von Reklam hervorgehobene Hemmung der Fettaufnahme verursacht.

so müssen wir nach den obigen Zahlen annehmen, dass in mindestens drei Stunden bei kleineren Säugethieren 4 bis 6 Procent des Lebergewichtes der Zuckermetamorphose unterliegt und in's Blut aufgenommen wird.

Da wahrscheinlich die Zuckerbildung im Leben um so schneller geschieht, je reicher der Vorrath an Glükogen, (denn wir haben die Zunahme des Zuckers nach dem Tode mit abnehmender Geschwindigkeit erfolgen sehen), so ist für das normale Thier, bei dem das Glükogen immer ersetzt wird, der Zeitraum wahrscheinlich noch kleiner als 3 Stunden. In etwa 80 Stunden kann also, wenn unsere Zahlen annähernd richtig sind, eine dem Lebergewichte gleiche Quantität Körpersubstanz durch die Leber metamorphosirt werden!

Wir enthalten uns weiterer Folgerungen und erwarten vor Allem eine „breitere Basis".

II. Abdruck aus den Berner Schriften 1856. pag. 69.

Wenn man die Gefässnerven eines Theiles durchschneidet, so dehnen sich dessen Blutgefässe passiv aus und der vermehrten Blutmenge entsprechend wird die Wärme des Organes erhöht. Auf diese Weise wurde auch bereits im Jahre 1847 in einer unter meiner Leitung erschienenen Dissertation die oftmals gefundene Erhöhung der Temperatur in gelähmten Theilen erklärt, und einige Jahre später hat *Bernard* bei Thieren die Erhöhung der Wärme nach Trennung der Gefässnerven experimentell nachgewiesen. Die Ansicht *Bernards,* dass es der Sympathikus sei, welcher ausschliesslich die Gefässe beherrsche, und die sich darauf gründete, dass er zufällig an gewissen Theilen des Kopfes experimentirte, deren Gefässnerven, vom Rückenmark ausgehend, die sympathischen Ganglien durchsetzen, — glaube ich durch meine bereits veröffentlichten Untersuchungen über diesen Gegenstand genügend widerlegt zu haben. Ich habe nachgewiesen, dass sowohl die Gefässnerven des Kopfes als der Körperwandungen und der Extremitäten aus dem Rückenmark entspringen und zum Theil gar nicht die sympathischen Ganglien durchsetzen, dass man durch Zerstörung oder Abtrennung bestimmter Theile des Rückenmarks ganz ebenso wie durch Durchschneidung der Nerven Gefässausdehnung und erhöhte Wärme hervorrufen kann, und dass sich im verlängerten Mark der Einfluss auf die Gefässnerven in der Weise

concentrirt findet, dass man durch einen nach einer bestimmten Methode durch eine Hälfte desselben geführten Schnitt die eine Hälfte der ganzen Körperoberfläche dauernd wärmer machen kann, als die andere.

Ich will nun zeigen, dass durch künstliche Lähmung der Gefässnerven die thierischen Organe nicht nur wärmer und blutreicher, sondern unter gewissen Bedingungen auch kälter und blutärmer werden können, als die gesunden.

Man durchschneide den linken Halssympathikus eines Hundes und das linke Ohr wird, wenn das Thier beständig im Stalle eingeschlossen bleibt, so oft und so lange nach der Operation man es auch untersuchen möge, 5 bis 9 Grade wärmer als das rechte erscheinen und die Blutgefässe auf der innern Fläche desselben werden mehr ausgedehnt sein.

Nachdem man sich von der Beständigkeit dieser Erscheinung überzeugt hat, nehme man das Thier bei warmem Wetter auf einem Spaziergang mit, oder lasse es eine kurze Zeit im Freien, am besten im Sonnenschein, umherlaufen. Sobald der Hund anfängt sich zu erhitzen, sobald er rasch, mit offenem Munde oder gar mit vorgestreckter Zunge athmet, untersuche man die Ohren auf's Neue. Die Temperatur der ganzen Haut und besonders beider Ohren und der Extremitäten hat dann bedeutend zugenommen, aber merkwürdigerweise findet sich trotz der Zunahme der Wärme in beiden Ohren jetzt eine Umkehrung des im Zustande der Ruhe beobachteten Verhältnisses: das, früher wärmere, gelähmte Ohr ist um 1, 2 bis 5 Grade kälter, als das gesunde, und seine Gefässe treten weniger hervor, sind weniger gefüllt. Bringt man jetzt das Thier wieder zur Ruhe, so wird seine Temperatur im Allgemeinen wieder abnehmen, die vorher beschleunigten Herzschläge und Athemzüge werden wieder zur normalen Zahl zurückkehren und das gesunde Ohr wird wieder bedeutend kälter erscheinen, als das der operirten Seite.

Diese Umkehrung der in der Ruhe beobachteten Erscheinungen lässt sich nicht nur durch Bewegung bei warmer Temperatur, sondern auch durch alle andern Einflüsse bewirken, welche, wie man sich ausdrückt, das Gefässsystem aufregen.

Im Winter und bei kühlem Wetter bedarf es dazu einer rascheren und länger fortgesetzten Bewegung, aber auch beim ruhenden Thier kann eine künstlich in hohem Grade gesteigerte Lufttemperatur, kann die Erzeugung eines fieberhaften Zustandes,

z. B. durch Verwundungen, durch Einspritzung von Eiterflüssigkeit, dasselbe bewirken.

Eine seit länger als zwei Jahren fortgesetzte Reihe von Untersuchungen über diesen Gegenstand hat mich überzeugt, dass bei Hunden auch die verschiedensten psychisch erregenden Einflüsse von demselben Erfolge begleitet sind, ja dass sie denselben viel rascher als körperliche Bewegung erzeugen können.

Unter denselben Bedingungen, unter welchen wir an den Ohren diese merkwürdige Umkehrung der Erscheinung bemerken, lässt sie sich auch an der Interdigitalmembran wahrnehmen, wenn wir vor einiger Zeit den Ischiadikus einer Seite durchschnitten haben. Starke Aufregung jeder Art erhöht die Temperatur beider Füsse, aber die Wärmeerhöhung im gesunden ist so viel stärker, dass er nicht nur die Temperatur des andern vorher wärmeren erreicht, sondern dass er sie bald um 1 bis 2 Grade übertrifft.

Auch bei Kaninchen, welche man rasch umherjagt. oder bei Katzen, die man grosser Hitze aussetzt, oder denen man künstliches Fieber erzeugt, kann man dieselben paradoxen Erscheinungen beobachten. Bei Kaninchen habe ich nur die Temperatur der Ohren, bei Katzen die der Ohren, Zehen, Torax und Bauchdecken in dieser Beziehung untersucht.

Ueberall, wo die Gefässe für das Auge wahrnehmbar sind, sieht man am wärmeren Theil, der vorher weniger ausgedehnten Gefässe zeigte, eine stärkere Schwellung sowohl der Arterien, als besonders der Venen.

Sehen wir die Ausdehnung der Gefässe mit der Mehrzahl der heutigen Physiologen als einen passiven Zustand an, als eine Erschlaffung ihrer Ringfasern, so lässt sich keine scharf und experimentell begründete Erklärung der eben geschilderten Erscheinungen geben, die mit allem dem im grellsten Widerspruch zu stehen scheinen, was wir bis jetzt über den Einfluss der Nerven auf die contractilen Gebilde wissen. Wenn nur Lähmung oder nachlassende Thätigkeit eine Erweiterung der Gefässe bedingt, und die Anregung der Nervenaction sie nur verengern kann, woher kommt es, dass sich hier gerade die Gefässe, deren Nerven gelähmt sind, weniger erweitern, dass die Blutwallung und die aus ihr hervorgehende Wärmeerhöhung stärker an der Seite hervortritt, wo die Gefässnerven noch thätig sind. Es ist leicht, sich zu überzeugen, dass die Gefässfülle an der gesunden Seite nicht dadurch erhöht wird, dass eine verborgene Contraction an irgend einer Stelle des

Gefässrohres die Circulation hemmt und das Blut zurückdrängt. Die stärkere Erweiterung könnte dann nur die Arterien und nicht die Venen betreffen. Uebrigens werde ich gelegentlich eine weitere Kritik der hier möglichen Erklärungsversuche geben. Für jetzt wollte ich blos auf diese merkwürdigen Thatsachen aufmerksam machen, welche die Nothwendigkeit der Mitwirkung der Nerventhätigkeit bei der Erzeugung starker oder fieberhafter Congestionen zu beweisen scheinen.

Nachschrift. Die obigen Versuche über die aktive Rolle der Gefässnerven bei der Congestion sind zu einer Zeit angestellt, wo mir die erst 1854 entdeckten und veröffentlichten Verhältnisse der contractilen Ohrgefässe der Kaninchen noch unbekannt waren. Wenn sich also mir auch später bei Kaninchen die aktive Natur der Gefässerweiterung um so klarer herausstellte, so konnte ich doch die paradoxe sich mir aufdringende Thatsache nur mit dem grössten Misstrauen betrachten. Ich habe daher damals noch mehrere Reihen von Experimenten angestellt, um andere etwa mögliche Erklärungsversuche zu prüfen. Diese Experimente, an Hunden ausgeführt, mögen auch jetzt noch einigen Werth behalten, weil eine Uebertragung der am Kaninchenohr beobachteten Erscheinungen auf andere Theile immer gerechtem Bedenken unterliegt. Durch Bloslegung des weiteren Verlaufs der Ohrvenenstämme zwischen den Muskeln am Halse habe ich mich überzeugt: a) dass bei der Congestion des Ohres auch keine Contraction dieser grössern tiefern Venenstämme eintritt; b) dass Letztere nicht passiv von den Halsmuskeln comprimirt werden.

Dass der Gefässerweiterung bei der Congestion nicht nothwendig eine Verengerung vorhergeht, als deren Nachwirkung sie zu deuten wäre, habe ich nach drei Methoden bewiesen: a) Durch den Augenschein. b) Durch das Thermometer. Die anfängliche Temperaturdifferenz zwischen beiden Ohren stieg nicht bei der Entstehung der Congestion, sondern sie wurde immer kleiner, bis sie ihr Zeichen umkehrte, negativ ward. c) Durch Beobachtung von Blutungen aus Wunden der Ohrmuschel. Diese sind in der Ruhe auf der gelähmten Seite natürlich reichlicher. Diese Differenz nimmt beim Beginn der Congestion nicht zu, wie es die Erschöpfungshypothese fordern würde, sondern nimmt ganz stetig ab, bis die Blutung auf der gesunden Seite überwiegt. —



